

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

**Soutenue publiquement le 20/10/2021
Par Sophie VIGNALI**

Changements industriels, présentation du flux et amélioration dans un
laboratoire pharmaceutique fabricant des médicaments dérivés du sang

Membres du jury :

Président : Dr. KARROUT Youness, Maitre de Conférences – Laboratoire de
Pharmacotechnie Industrielle – Faculté de pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Dr. KARROUT Youness, Maitre de Conférences –
Laboratoire de Pharmacotechnie Industrielle – Faculté de pharmacie de Lille

Assesseur(s) : Dr. TAGZIRT Madjid, Maitre de conférences – Laboratoire
d'Hématologie – Faculté de pharmacie de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Dr. BOUREY Julie – Responsable support et amélioration
Trévisse 2



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
M.	CUNY	Damien	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.	SERGHÉRAERT	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 Associé - mi-temps

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

Faculté de Pharmacie de Lille

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

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

Remerciements

Mes études de pharmacie s'achèvent par le biais de ce mémoire. Ce fut un long travail de recherche et d'écriture qui m'aura offert un regard extérieur et pratique sur des notions théoriques acquises lors de mes études.

Je tiens à remercier toutes les personnes, qui de près ou de loin m'ont permis de réaliser ce travail, et m'épanouir aujourd'hui professionnellement.

Je voudrais dans un premier temps remercier, mon directeur de thèse M. KARROUT, maître de conférences à l'université de Lille, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter ma réflexion.

Je remercie également le LFB, de m'avoir accueillie et donné la fibre pour le métier de la production, un milieu qui ne m'était pas prédestiné et qui sonne aujourd'hui comme une évidence.

Je tiens à témoigner toute ma reconnaissance aux personnes suivantes, pour leur aide dans la réalisation de ce mémoire :

Monsieur Jean-Marc WOJTASIK qui m'a beaucoup appris sur les processus qualité, et sur le fonctionnement plus technique et pragmatique d'une usine pharmaceutique. Il a partagé ses connaissances et expériences dans ce milieu, tout en m'accordant sa confiance et une large indépendance dans l'exécution de missions valorisantes.

Madame Nathalie JEGOU et Antoine MAXIMILIEN, pour m'avoir accordé leur confiance et m'ont permis de monter en compétence au sein de la société.

Monsieur Valentin RYCKEWAERT pour avoir relu et corrigé mon mémoire, ses conseils de rédaction ont été très précieux. Je le remercie également pour son aide concernant les outils informatiques qui m'a permis de faciliter de nombreuses tâches dans le cadre de mon métier. Mes parents, mes amis, mes collègues pour leur soutien constant et leurs encouragements.

Même si vous n'avez pas participé à la rédaction de ce mémoire, un encouragement, un sourire, un simple mot, furent d'une grande aide. Bien plus qu'un travail, c'est vous tous qui m'avez permis de grandir, et d'être celle que je suis aujourd'hui.

Table des matières

Remerciements	15
Introduction :	19
Abréviations.....	21
I. L'industrie Pharmaceutique	23
1. Présentation de l'univers pharmaceutique internationale	23
2. Mise sur le marché d'un médicament au niveau national et international :..	24
3. Description d'un fabricant.....	25
II. Le médicament dérivé du sang.....	27
1. Définition du médicament.....	27
2. Médicaments de synthèse et biologique.....	28
3. Fabrication des médicaments dérivés du sang	30
III. La Qualité des médicaments dérivés du sang,.....	35
1. Définition de la qualité	35
2. L'assurance qualité.....	37
3. Les différents outils qualités de suivi dans l'industrie	38
4. Description du processus DCI	42
5. Robustesse du système DCI et Amélioration possible	49
Cas concret de la gestion d'un changement au sein de l'industrie	59
1. Contexte et explication du changement.....	60
2. Le changement dans le flux.....	62
Conclusion :.....	73
Liste des Figures :	75
Bibliographie :	77
Annexe	79

Introduction :

Le monde pharmaceutique, cette science de haute technologie reste l'une des plus anciennes. Depuis les préparations réalisées artisanalement jusqu'aux mastodontes de la production en ligne, produites au coin de chez vous ou à l'autre bout du monde, elle est aujourd'hui une industrie classique aux particularités inadaptées aux autres technologies.

L'industrie pharmaceutique a été indispensable à l'évolution de l'homme et reste vitale à la survie de notre humanité. Elle tend à être unique dans son fonctionnement ainsi que dans la mise au point de nouveaux produits. Malgré ces différences, impossible de ne tirer qu'un portrait évangélique de cette industrie qui a guéri comme tué, elle connaît ainsi comme toute industrie, des périodes fastes et des plus sombres entachées par des scandales.

Comment expliquer que cette industrie à blouse blanche à l'image aseptisée puisse encore être entachée par des scandales sanitaires. L'homme n'est pas parfait, il peut y tendre mais sans y parvenir, l'industrie pharmaceutique est un système géré par des humains, il est par conséquent par définition imparfait mais il peut tout de même s'approcher de la perfection. C'est là qu'intervient le service qualité, ou plus précisément celui de l'assurance qualité. Celui-ci vient régler ce monde imparfait pour produire au mieux ces produits vitaux à nombreux d'entre nous.

Malgré cette bienveillance organisée, il est impossible d'oublier les différents scandales comme celui du Mediator, ou du sang contaminé. Mais ces scandales naissent-ils tous des mêmes erreurs ? Peuvent-ils tous être jugés sur un même pied ?

Dans le milieu pharmaceutique il existe plusieurs types de fautes :

- La faute de conception : un médicament qui dû fait de ses qualités entraîne des effets indésirables.
- La faute technique : l'erreur intervient lors de la fabrication ou durant conditionnement.
- La malveillance : dans le but de maximiser le profit, certaines règles sont négligées.

Il ne sera jamais possible d'enrayer ou de prévoir chaque faute, qui plus est quand il s'agit d'un cas de malveillance. En prenant le cas du Médiateur, il n'est pas possible d'incomber au laboratoire Servier l'irrespect des règles qualité de fabrication : leur principe actif respectait les règles de bonnes pratiques, et également celles de la Pharmacopée. Cependant, on peut leur reprocher le non-respect des prescriptions et la multiplication des cas d'emploi dans un but lucratif.

Impossible de ne tirer qu'un portrait austère et méfiant à l'encontre des laboratoires pharmaceutiques, aujourd'hui, comme hier, le leitmotiv de ces sociétés se résumant à la qualité. Cette notion passe en priorité, et c'est pourquoi les autorités réglementaires sont extrêmement strictes sur ces différents flux.

Comme toute société, un laboratoire doit mettre en place des processus d'amélioration continue, afin d'atteindre une qualité et une efficacité maximale de ses produits au quotidien. Il doit également mettre en place des outils de traçabilité lui permettant de conserver un historique des modifications apportées à ses produits, et lui donnant la possibilité de passer en revue les changements apportés aux produits. Par exemple, dans le cas d'un retrait de lots, il sera possible d'analyser les modifications ayant pu provoquer une altération du princeps et pourrait être à l'origine de nouveaux effets secondaires sur le patient.

Lors de ce travail seront étudiés la présentation de l'industrie pharmaceutique ainsi que les processus d'accessibilité au marché. Puis, nous donnerons une définition du médicament, et plus précisément des médicaments dérivés du sang et de leur fabrication. Une troisième partie sera dédiée aux différents outils qualité faisant partie des changements industriels et permettant de garantir la sécurité, l'efficacité et la reproductibilité du médicament. Un focus sur l'amélioration du flux changement industriel nous permettra de visualiser un exemple clé d'amélioration continue. Enfin ce travail s'achèvera sur l'exemple de la gestion d'un changement industriel au sein d'un laboratoire pharmaceutique français : le LFB.

Abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence National de Santé du Médicament

AQ : Assurance Qualité

AR : Affaire Règlementaires

BPD : Bonnes Pratiques de Distribution

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CAPA : *Corrective Action and Preventive Action*

CC : Change Control

CTP : Commun Technical Document

DCI : Demande de Changement Industriel

EMA : Agence Européenne du Médicament

FDA : *Food & Drug Administration*

GMP : *Good Manufacturing Practice*

ICH: *International Conference of Harmonization*

LD: Ligne Directrice

LFB : Laboratoire du Fractionnement des Biomédicaments

MEE : Mise En Exploitation

MEP : Mise En Place

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SMQ : Système de Mangement de la Qualité

SST : Sous-Traitant

TW : Trackwise

I. L'industrie Pharmaceutique

1. Présentation de l'univers pharmaceutique internationale

L'industrie pharmaceutique, ne représente pas une seule entité, elle ne peut être définie que d'une seule façon. En effet, elle regroupe différentes activités, depuis la recherche, en passant par le développement et la fabrication jusqu'à la commercialisation d'un produit : le médicament. Celui-ci, plus que n'importe quel produit doit être conçu, conçu dans une maîtrise absolue, c'est pourquoi il sera produit dans un cadre réglementaire stricte et sera soumis à un niveau d'assurance qualité très élevé.

L'assurance qualité n'est pas une science immuable, elle évolue et se perfectionne de jour en jour et elle est donc évaluée par les autorités compétentes tant au niveau national qu'international. Ces dernières sont chargées d'assurer et de vérifier la sûreté, l'efficacité ainsi que la qualité des produits. C'est pourquoi il existe des textes réglementaires et opposables ainsi que des guides permettant de dicter les principes de bases et similaire à toutes les entreprises pharmaceutiques.

En France, l'ensemble de ces activités est encadré par des lois opposables reprises dans le Code de la Santé Publiques (CSP), et également les Bonnes Pratiques de Fabrications (BPF). (1) (2)

Au niveau mondial, aucune réglementation n'existe, mais il n'existe pas de vide juridique pour autant. Depuis les années 80, une structure internationale est créée dans le but non pas de réguler mais d'encadrer la structure réglementaire du médicament. En haut de cette organisation, se hisse le conseil international d'harmonisation (CIH), elle est constituée d'autorités réglementaires de nombreux pays ou d'ensembles de pays, on y trouve notamment l'Union Européenne, les Etats-Unis d'Amérique, le Japon, le Canada, la Suisse, ainsi qu'un acteur international important : l'Organisation Mondiale de la Santé.

L'Union européenne ne laisse pas pour autant sa gérance en termes de réglementation du médicament à ses états membres. En effet, ces pays ont mis au point une réglementation commune et harmonisée à tous, avec un socle de règles législatives impliquant à la fois la Commission européenne (CE), l'Agence Européenne des médicaments (EMA) et les différentes autorités compétentes nationales. A savoir, que comme d'autres accords, ces règles sont également appliquées dans les pays de l'espace économique européen.

Grâce à cette organisation européenne, des médicaments sont mis sur le marché plus rapidement à l'aide des procédures centralisées supervisée par l'EMA.

Dans le cadre des changements industriels, il est important de comprendre les processus de mise sur le marché, puisque ces derniers ont un impact non négligeable. Comme vu ci-dessus, ces procédures ont une trame internationale mais il existe également des divergences entraînant des stratégies de dépôts différents.

Ainsi, nous allons détailler brièvement les différents fonctionnements de mises sur le marché tant en France, qu'en Europe et aux USA :

2. Mise sur le marché d'un médicament au niveau national et international :

Mise sur le marché d'un médicament émanant d'un laboratoire français :

Si un laboratoire pharmaceutique français veut mettre un médicament sur le marché, il devra obtenir pour sa molécule une autorisation de mise sur le marché (AMM). Ce sésame peut être obtenu de diverses façons, il existe trois procédures :

- La procédure centralisée dite européenne
- La procédure décentralisée dite nationale
- La procédure de reconnaissance mutuelle

Ce choix de procédure peut être une obligation. En effet, les médicaments présentant des innovations récentes, ou issus de biotechnologie, doivent recevoir leur AMM selon une procédure centralisée. (3)

La procédure centralisée relève d'un champ obligatoire dans les cas des médicaments dérivés des biotechnologies, des médicaments innovants à usage vétérinaire, des médicaments à usage humain contenant une nouvelle substance active et destinés au traitement du VIH, des maladies virales, des cancers, des maladies neurodégénératives, du diabète, des maladies auto-immunes ainsi que divers autres dysfonctionnements immunitaires et enfin des médicaments désignés comme médicaments orphelin.

D'autres médicaments peuvent suivre cette procédure mais cette fois de manière optionnelle, c'est le cas des médicaments contenant une nouvelle substance active, des médicaments correspondants à une innovation thérapeutique, scientifique ou technique ou encore les médicaments présentant un intérêt pour les patients ou pour la santé animale au niveau communautaire.

Une procédure centralisée s'obtient au bout d'environ 1 an et demi, une pré-soumission est nécessaire 6 mois avant la soumission. 3 à 4 mois avant la demande, le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) désignera un rapporteur ainsi

qu'un co-rapporteur. Une fois soumis le dossier subit une évaluation, le CHMP donne son avis après 120 jours, et si cet avis est positif, l'AMM est octroyée par la Commission européenne.

3. Description d'un fabricant

Réglementaire et juridique

L'industrie pharmaceutique est une industrie de monopole, et ce dès la fabrication. La partie recherche n'est pas encadrée par le monopole pharmaceutique. Une particularité française renforce cette maîtrise du marché où chaque établissement pharmaceutique doit trouver à sa tête un pharmacien responsable.(4)

Au niveau français, on appelle établissement pharmaceutique un établissement destiné à la protection face aux menaces sanitaires graves. Il est ouvert par l'agence nationale de santé publique, se livre à des opérations d'achat, de fabrication, d'importation et d'exportation de produits nécessaires à la protection de la population face aux menaces sanitaires graves, en vue de leur distribution(1)

Il existe 15 types d'établissements pharmaceutiques dont : les fabricants, les grossistes, les importateurs, l'exploitant, le dépositaire... . Ici ne sera décrit que le rôle du fabricant.

Par fabricant, le code de santé publique entend une entreprise ou un organisme se livrant, en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur expérimentation sur l'homme, à la fabrication de médicaments/produits.(1)

Le CSP, par le biais de l'article L5124-2 indique que la fabrication des médicaments est réalisée uniquement dans un établissement pharmaceutique. Pour qu'un laboratoire puisse devenir établissement pharmaceutique, une demande d'ouverture d'établissement doit être demandée à l'ANSM.

Le fabricant respecte comme cahier des charges le dossier d'AMM, où est capitalisé l'ensemble des données propres au médicament, à la matière première ou au protocole de production. Ce cahier des charges s'appuie sur des étapes de contrôles, telles que le contrôle des matières premières ou de production (sign control process), mais également les caractéristiques de production (l'un des points les plus importants de leur activité) et la libération des lots signés par le pharmacien responsable.

Les critères d'acceptabilité sont propres à l'entreprise et à son statut, le plus important est de savoir démontrer ce que la société veut réaliser. L'ANSM réalisera des audits réguliers des chaînes de production pour s'assurer que l'entreprise fait ce

qu'elle annonce. La plupart du temps les entrées des dossiers sont composées de changements industriels reflétant les modifications effectuées par l'entreprise.

II. Le médicament dérivé du sang

1. Définition du médicament

Le médicament est un produit de consommation, il est donc encadré comme n'importe quel autre produit sur le marché, et ce par la réglementation française et/ou européenne. Avant de détailler brièvement les spécificités de ce statut, il est important de définir ce produit particulier.

Le médicament ne peut être défini par une simple forme pharmaceutique, c'est un ensemble. Un principe actif et un conditionnement associé à une notice forment ce que l'on appelle le médicament.

Réglementairement et juridiquement il a également une définition "*Substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.*

Sont notamment considérés comme des médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve."(5)

Ainsi, il n'existe pas qu'une définition d'un médicament mais plusieurs :

Médicament par présentation :

Cette première définition, implique que tout objet présentant des propriétés préventives ou curatives est qualifié de médicament. Il est donc important de comprendre que n'importe quelle allégation de santé associée à un produit lui donnera le statut de médicament et sera donc opposable aux exigences réglementaires. C'est le cas notamment des produits présentés comme cosmétiques mais dont la composition fait état de substances thérapeutiques actives.

Médicament par sa fonction :

Cette deuxième partie de définition considère qu'une substance possédant un effet physiologique, immunologique ou métabolique connu sera considéré comme un médicament quand bien même il n'aurait pas les qualités de présentation tel qu'un emballage ou d'une notice.

Médicament par sa composition

Cette troisième partie vise spécifiquement les produits diététiques qui par leur composition véhiculent des propriétés. Cette réglementation est une spécificité française, qui considère que tout composant, s'il n'est pas un constituant normal de l'alimentation sera classifié comme médicament.

2. Médicaments de synthèse et biologique

Les débuts de l'industrie pharmaceutique sont liés aux médicaments de synthèse. Le mélange d'excipients et de principes actifs de synthèse permettent de réaliser des molécules actives. Ces médicaments sont les plus représentés dans la pharmacopée actuelle.

Face aux médicaments de synthèse, il existe des biomédicaments issus de productions biologiques, qui certes sont moins répandus mais restent être une alternative viable pour traiter les maladies.

Cette « nouvelle » source a permis la mise au point de différentes classes d'antibiotiques, non existante par la filiale classique (synthétique). Le tout permettant de créer une ingénierie du vivant.

Cas des médicaments dérivés du sang

Comme le nom l'indique, les médicaments dérivés du sang ont pour base le sang ou ses composés, le tout préparés industriellement. Ils respectent les mêmes exigences réglementaires que toutes autres spécialités. Ils peuvent également porter le nom de produits sanguins stables (A ne pas confondre avec les produits sanguins labiles qui eux sont régis par leur propre réglementation). Dans le cas de ces médicaments, de nombreuses substances présentes dans le sang peuvent être utilisées et ce pour divers usages. Le schéma suivant décrit la composition du sang en expliquant son contenu ainsi que les quantités présentes de chaque substance.

Le sang humain est un ensemble de cellules à 45% (Globule rouges, globules blancs, plaquettes) contenu dans le plasma.(6)

Chacune de ces cellules a un rôle physiologique, qu'il est possible d'exploiter dans la lutte contre les maladies.

Le plasma contient également 7% de protéines qu'il est possible d'exploiter, nous allons ici nous concentrer sur ces molécules.

L'albumine :

L'albumine représente près de la moitié des protéines du plasma, et 10% des protéines produites par le foie.

Le rôle physiologique de cette protéine est de contribuer à la pression oncotique du sang et à un rôle de transporteur. Ainsi, elle stabilise le volume du sang circulant, et permet le transfert de différentes molécules tels que les hormones, enzymes, médicaments mais ont aussi un rôle dans l'évacuation des toxines.(7)

L'albumine peut être utilisée dans plusieurs situations : (8)

- En cas d'hypoprotidémies, lors de pertes massives et prolongées associées à un défaut de synthèse
- Dans le cadre de remplissage vasculaire
- L'albumine peut être également utilisée lors d'échecs thérapeutiques, notamment face à des infections qui ne se résorbent pas.

Les immunoglobulines :

Les immunoglobulines peuvent être résumées par le terme d'anticorps. Elles représentent 10% des protéines du plasma et on distingue plusieurs types (IgG, IgA, IgM, IgE...)(9)

Ces molécules sont produites en réponse à un immunogène, leur fonction est divisée en deux parties :

- Liaison à l'antigène : l'anticorps se fixe à l'antigène
- Fonction de l'anticorps : la fixation engendre diverses cascades qui engageront des cellules avec des fonctions effectrices variées, permettant l'inactivation des antigènes ou la lyse des cellules.(10)

Les immunoglobulines humaines sont de plus en plus utilisées dans le traitement des maladies auto-immunes et inflammatoires, notamment le purpura thrombocytopénique idiopathique, l'infection au VIH de l'enfant...

Le fibrinogène :

Le fibrinogène est une glycoprotéine plasmatique synthétisée par le foie, il est également facteur I. Il joue un rôle très important dans la coagulation grâce à un

processus mêlant différents éléments permettant au corps de former un caillot qui bloquera l'écoulement du sang. Le fibrinogène par le biais de la thrombine devient de la fibrine qui sera la protéine principale des caillots de sang. (11)

Le second rôle physiologique du fibrinogène est son rôle dans l'agrégation plaquettaire.

Le fibrinogène est utilisé en thérapie dans le cadre des hémorragies des personnes en déficit de fibrinogène. Il peut également servir dans les interventions chirurgicales comme agent d'hémostase.(12)

Ici, n'est décrit qu'une partie des méthodes de fabrication des médicaments dérivés du sang, mais le principe de fabrication reste semblable. Ces principes proviennent de protéines issues du pool de plasma qui subissent une inactivation virale ainsi qu'un fractionnement physico-chimique.

Leur durée de conservation sera variable et dépendra des essais réalisés par le fabricant, on trouvera ainsi des durées de conservations de 1 à 3 ans en général. Ils sont gérés de manière identique aux autres spécialités, et suivent les BPF ainsi que les recommandations de l'ANSM ou de l'EMA.

Bien que ces médicaments soient identiques dans leur respect des bonnes pratiques aux médicaments dits de synthèses, ils doivent néanmoins respecter d'autres exigences du fait de leur nature issue du vivant.

3. Fabrication des médicaments dérivés du sang

Comme écrit précédemment, les médicaments dérivés du sang proviennent du sang humain, issus des différents dons.

Le don de sang

Dans le monde, et selon l'OMS, il y'a chaque année près de 112.5 millions d'unité de sang. Pour autant ces collectes ne sont pas uniformes sur le globe, ou près de 50% du sang est collecté grâce à 20% de la population mondiale répartie dans les pays dits « riches. Il est nécessaire que chaque pays soit autosuffisant en approvisionnement afin que l'ensemble des patients puissent recevoir du sang en temps voulu.(13)

En France

Le don de sang est réalisé sur des personnes majeures répondant à des critères de santé précis. Avant le don, un entretien est réalisé afin de vérifier qu'il n'y a aucune contre indication, et que le délai entre deux dons est respecté.

Il existe trois sortes de don :

- Le don de sang total utilisé pour les transfusions et la recherche
- Le don de plasma utilisé à la fois pour les vaccins, sérums, médicaments dérivés du sang...
- Le don de plaquettes sanguines utilisé dans le traitement des cancers du sang

Les personnes concernées par les dons sont celles pesant au minimum 50kg et en bonne santé. Une limite d'âge maximale est également imposée, il n'est plus possible de faire de dons à partir de 70 ans révolus.(14)

Le délai entre deux dons est différent selon son type :

Tableau 1: Délai entre deux dons

Limites et périodicité			
Type de don	Nombre de dons maximum dans l'année		Intervalle minimum entre 2 dons (similaires)
	Homme	Femme	
Don de sang total	6	4	8 semaines
Don de plasma par aphérèse	24	24	2 semaines
Don de plaquettes	12	12	4 semaines

En France les dons sont réalisés dans les établissements français du sang et repose sur 6 valeurs (15) :

- L'anonymat
- Le volontariat
- Le non-profil
- Le bénévolat
- L'acte solidaire
- La sécurisation

Dans les différents pays européens, le principe est identique et l'on retrouve la gratuité du don.

Aux USA

Les Etats-Unis d'Amérique présentent des règles concernant la donation du sang différentes de celles appliquées en France. (16)

Le don débute également par le biais d'un entretien pour vérifier les conditions d'éligibilité, un examen médical, puis le don en lui-même.

Il est possible de faire un don dès 16 ans avec consentement parental, sans âge maximal, si le donneur est en bonne santé. Le poids minimal est également de 50kg.

La grande différence consiste sur la gratuité du don. (17) En effet, les dons sont rémunérés environ 50\$. Il existe même des tarifs dégressifs si une personne fait plus de 50 dons, où le prix atteint 20\$, voire 25\$ lorsqu'une personne vient 2 fois par semaine.

Traçabilité des médicaments dérivés du sang

Du fait de leur spécificité, et suite notamment au scandale du sang contaminé, les médicaments du sang, et bien que suivant les règles classiques de traçabilité, des dispositifs particuliers leurs sont imposés et ce à tous les acteurs de la chaîne

Traçabilité des médicaments :

La traçabilité des médicaments est nécessaire pour s'assurer de la composition des médicaments mais également pour éviter la contrefaçon. Près de 10% des médicaments dans le monde sont des contrefaçons.

La traçabilité des médicaments est également nécessaire afin de pouvoir retracer facilement les médicaments produits qui ont un risque pour le patient, et ce afin de permettre des retraits de lots.

Depuis 2009(18), le code d'identifiant de présentation CIP est fait de 13 chiffres, l'évolution réglementaire impose de retrouver le numéro de lot, l'inclusion de la date de péremption et du numéro de lot, le tout sur les différents conditionnements.

Traçabilité des médicaments dérivés du sang

Les médicaments dérivés du sang, du fait de leur origine, nécessitent une organisation de leur traçabilité encore plus formelle et organisée. Le tout est encadré en France par l'annexe 14.

Tous les médicaments dérivés du plasma bénéficient d'un dispositif essentiel, permanent et durable d'information et d'alerte via le système de traçabilité mis en place :

- **Traçabilité descendante** pour l'ensemble des informations et alertes du donneur (plasma) au patient (médicament)
- **Traçabilité ascendante** allant du patient au donneur

La traçabilité commence donc dès le don et permet de retracer jusqu'au lot de médicaments.

La responsabilité est partagée et doit être sans lacune. L'ensemble des données sont conservées au moins 30 ans. Des constats entre les établissements de transfusion sanguine et le laboratoire de fractionnement sont émis afin d'assurer de la traçabilité.

L'intégrité des incidents pouvant avoir un impact sur la qualité ils sont notifiés à l'ANSM.

III. La Qualité des médicaments dérivés du sang,

1. Définition de la qualité

La qualité est une notion large, qui répond à différentes définitions, la plus générale est celle de la norme ISO 9001 : aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques d'un objet à satisfaire des exigences », on peut ainsi dire que la qualité est le fait de répondre à des demandes d'acteurs extérieurs. Dans le cadre du médicament, ses clients sont les patients et les autorités réglementaires.

De nombreux référentiels existent, les plus importants sont : les Good Manufacturing Practices encore appelée Bonnes pratiques de Fabrication (GMP/BPF) et l'ICH Q10.

Il est important de bien distinguer que ces référentiels ne sont pas obligatoirement des exigences réglementaires. Les BPF elles sont opposables contrairement à l'ICH qui est un guide.

L'ANSM est garante du respect des BPF et de leur parution. L'ICH lui a pour but l'harmonie des pratiques des entreprises pharmaceutiques, non pas au niveau national comme le font les BPF mais à un niveau international.

Description Système qualité

Définition

Un système qualité(8) a trois objectifs principaux qui sont,

- La fabrication du produit de santé et par ce fait la satisfaction du client (ici le patient).
- La maîtrise du processus de fabrication, le produit doit être reproductible ainsi que de qualité et cela en veillant à la surveillance de la performance du procédé.
- L'amélioration du produit en permanence, en renforçant ses points forts et réduisant ses variabilités.

Un des référentiels de l'industrie pharmaceutique est l'ICH Q10. Ce dernier recommande de s'appuyer sur des facilitateurs que sont la gestion de la connaissance et la gestion du risque qualité.

Par gestion des connaissances on entend, une maîtrise de son produit ainsi que de son procédé et ce depuis les premières étapes de développement jusqu'au retrait ou jusqu'à la vente du produit. C'est une approche systématique. Ces connaissances incluent études de développement, activités de transfert, validation des processus au

long du cycle de vie du produit, les expériences de fabrication, l'innovation, l'amélioration continue et les activités de maîtrise des changements.

Par gestion des risques qualité on entend, une identification, une évaluation et un contrôle des risques potentiels de qualité.

Un système qualité intègre un manuel qualité afin de décrire le système propre à l'entreprise. Ce dernier comprendra toujours la politique qualité, le domaine d'application, l'identification des processus et les responsables. Il se situe en haut de la pyramide documentaire de la société.

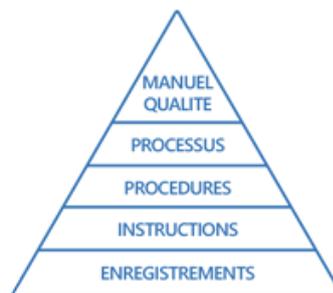


Figure 1: Pyramide documentaire

Un système qualité efficace doit contenir différents éléments afin d'être efficace :

- Un système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit
- Un système d'actions préventives et correctives (CAPA)
- Un système de maîtrise des changements
- Une revue de direction sur la performance du procédé et la qualité du produit

Le principe utilisé pour atteindre cet objectif repose sur la roue de Deming



Figure 2: Roue de Deming

La roue de Deming (19) est une méthode cyclique, résumé sous l'acronyme PDCA pour :

- Plan/Planification
- Do/réalisation
- Check/vérification
- Act/Amélioration

Ce système né dans les années 50, permet une gestion des industries et projets avec pour objectif l'amélioration continue de la performance et de l'efficacité. Il s'agit d'un système en perpétuel mouvement.

Le plateau sous la roue permet d'illustrer une avancée en pente montante, et montrer la croissance de la qualité tout au long de la vie d'une entreprise pharmaceutique.

Cette méthode appliquée à la qualité permet à la fois d'accroître le degré d'exigence et de réduire les risques qu'engendreraient des ajouts non maîtrisés.

2. L'assurance qualité

L'assurance qualité représente l'« Ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système qualité et démontrées en tant que besoin pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la qualité. » (ISO 8402)(20). A ce jour, cette norme n'est plus applicable et est remplacé par l'ISO 9001.

Cette norme inclus tous les éléments influant sur l'aspect qualitatif d'un produit. Elle permet de cadrer toutes les mesures garantissant que le produit, dans notre cas, le médicament, soit sûr, efficace et que l'ensemble des étapes, de sa conception en passant par sa production jusqu'à sa distribution au patient, soient garanties en termes de qualité.

Ces notions d'assurance qualité, sont harmonisées par les guidelines :

- ICH Q10 : Système qualité
- ICH Q8 : Développement Pharmaceutique
- ICH Q9 : Gestion des Risques dans le domaine de la santé

3. Les différents outils qualités de suivi dans l'industrie

Afin de manager sa qualité, et permettre la traçabilité des actions de conceptions, production, libération... des outils qualités sont pensés afin d'aider au maintien ou à la correction des besoins en qualité. Il existe 3 outils majeurs :

- Les déviations
- Les actions préventives et correctives
- Les changements industriels

Les déviations :

Définition :

Non-satisfaction d'une exigence, soit toute différence entre ce qu'il est attendu et/ou défini dans un référentiel applicable, interne (protocole, procédure, AMM, URS, QTA...) ou externe (BPF, GMP), et ce qui est constaté.

Ces écarts, bien que n'étant pas souhaitables, peuvent être caractérisés par leur occurrence, autrement dit leur fréquence d'apparition. Il s'agit de l'évaluation du nombre d'apparition d'une même déviation sur une période de 12 mois glissants ou sur un intervalle de temps cohérent avec la fréquence d'activité, dans un périmètre pertinent.

Il existe deux types d'occurrences :

- Peu fréquente : 1 seule apparition sur 12 mois
- Fréquente : 2 apparitions de la même déviation sur 12 mois

L'occurrence n'est pas à négliger puisqu'un elle a un rôle dans la stratégie d'investigation de la déviation, et la recherche de la cause racine permettra la mise en place d'actions préventives et correction, ainsi que de changements industriels. Ces actions sont obligatoires lorsqu'une occurrence fréquente est identifiée.

Les déviations peuvent être classifiées selon leur risque :

- Déviation critique : il s'agit des écarts avec un niveau de détectabilité faible et de gravité forte.
- Déviation majeure : il s'agit des écarts également de gravité forte mais avec un taux de détectabilité plus élevé.

Une fois l'écart découvert, il est important de déterminer sa cause racine, il s'agit de la cause profonde d'une déviation à l'origine d'un dysfonctionnement d'un processus ou d'une non-conformité observée.

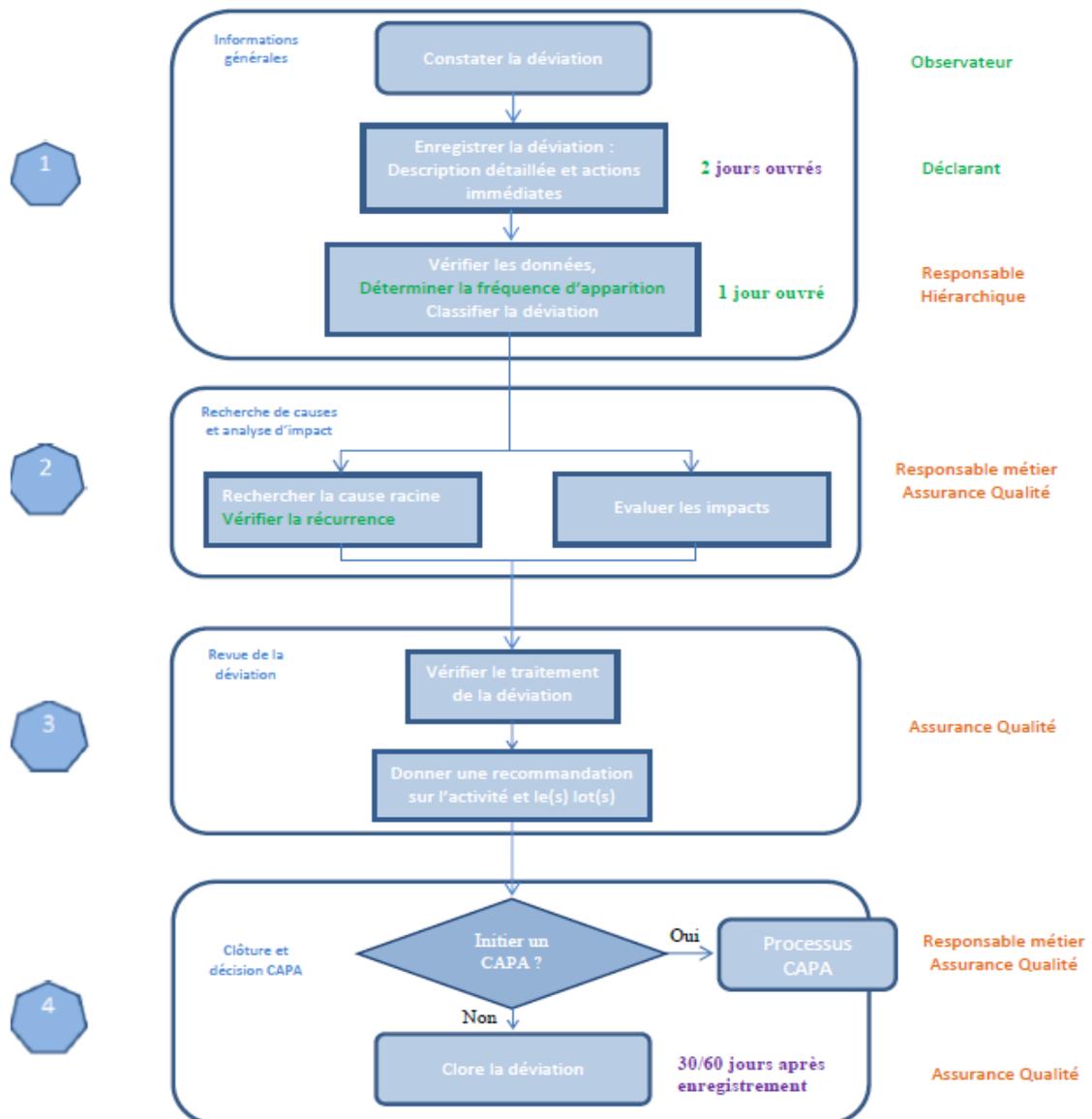


Figure 3: Gestion des déviations

Comme chaque processus, différents acteurs endossent chacun des responsabilités différentes :

- Le directeur Qualité : il est garant et responsable du système de gestion des déviations

- L'observateur : Personne ayant détecté une déviation, elle est responsable d'informer un supérieur hiérarchique, ou un responsable métier pour que l'écart soit déclaré et enregistré

Les demandes de changements (DCI)

A l'inverse des déviations qui permettent de répondre à un écart spontané et imprévu, il existe un autre processus permettant de tracer les modifications souhaitées et voulues, les changements industriels.

Définition

Un changement se définit dans les BPF « Toute modification planifiée 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 toute autre modification susceptible d'influer sur la qualité du produit, la reproductibilité ou la performance du procédé. ». (2)

Il faut concevoir que ce processus impacte tous les changements planifiés qui peuvent avoir un impact sur la qualité des médicaments.

En d'autres termes, les changements doivent être initiés si la modification impacte :

- Le respect des BPF
- Les dossiers d'enregistrements
- La qualification et/ou la validation
- Les installations, systèmes, équipements et procédés

Cette notion n'est pas spécifique aux seules instances européennes. En effet, on retrouve ces notions de changements au sein de l'ICH 10.(21) Il est indiqué comme dans les BPF qu'une industrie pharmaceutique doit mettre en place un système de maîtrise des changements.(21)

Système de maîtrise des changements

Un flux dédié est important pour maîtriser les changements de technologie, l'amélioration continue mais également les indicateurs de suivi de performances des

procédés ou de la qualité du médicament, les actions CAPA issues des déviations induisent aux changements industriels. En effet des modifications sur ces aspects peuvent conduire à des défaillances du produit.

Ce flux à de nombreuses exigences que ce soit en amont qu'en aval du changement, puisqu'un industriel doit être en mesure de présenter lors des inspections sa maîtrise de ces changements.

Le système doit suivre l'amélioration continue du site mais également en faire partie afin d'asseoir cette évolution de manière efficace et opportune.

Ainsi, il est imposé qu'un système de gestion des changements inclus certains éléments :

- La gestion du risque : ce dernier doit être évalué pour chaque changement, afin de mettre en rapport les actions nécessaires et le risque encouru. Il n'est pas nécessaire de faire de la surveillance poussée si le changement est considéré comme non risqué.
- L'évaluation au vu de l'AMM : En fonction du contenu de l'autorisation de mise sur le marché, le changement peut impacter l'aspect documentaire et entraîner des dépôts de variations, qui pourront varier en fonction du degré d'importance de la modification.
- L'évaluation doit être réalisé par des experts métiers, qui permet de regrouper les différents acteurs impactés par le changement, on retrouvera ainsi des experts en validation de procédé ou encore de qualification des équipements, le tout encadré par un évaluer de la qualité qui s'assurera de la bonne tenue du changement au regard des BPF.
- Le changement doit être évalué à son terme avec les critères initialement décrits.

Il est important de comprendre que la gestion des changements n'impacte pas qu'une seule étape de l'évolution du produit, mais il doit être constant à toutes les étapes de fabrication et même d'arrêt du médicament.

En conséquence, les changements seront retrouvés :

- Lors de la phase de développement pharmaceutique : le changement doit être un outil non négligé dans la phase de développement des processus, il sera documenté et également formalisé, et ceux quant bien même ce développement n'irait pas au bout. Il est important de tracer des éléments mêmes non-aboutissants, ce qui permet d'élaborer une véritable mémoire et ne pas reproduire des projets n'ayant pas la réussite attendue.

- Lors des transferts de technologies
- Lors de la fabrication commerciale : le changement est au cœur de la vie du projet, nul n'est à l'abri de l'arrêt d'une matière première ou d'une casse de pièce ou d'un équipement. Par le biais du changement, il sera alors possible de s'assurer de la gestion du risque et de tracer les différentes modifications qui impacteront directement les chaînes de production.
- Lors de l'arrêt du produit :

4. Description du processus DCI

Description du flux au sein du LFB

Le flux des changements, du moins celui-utilisé au sein du LFB, peut se résumer sous forme de logigramme.

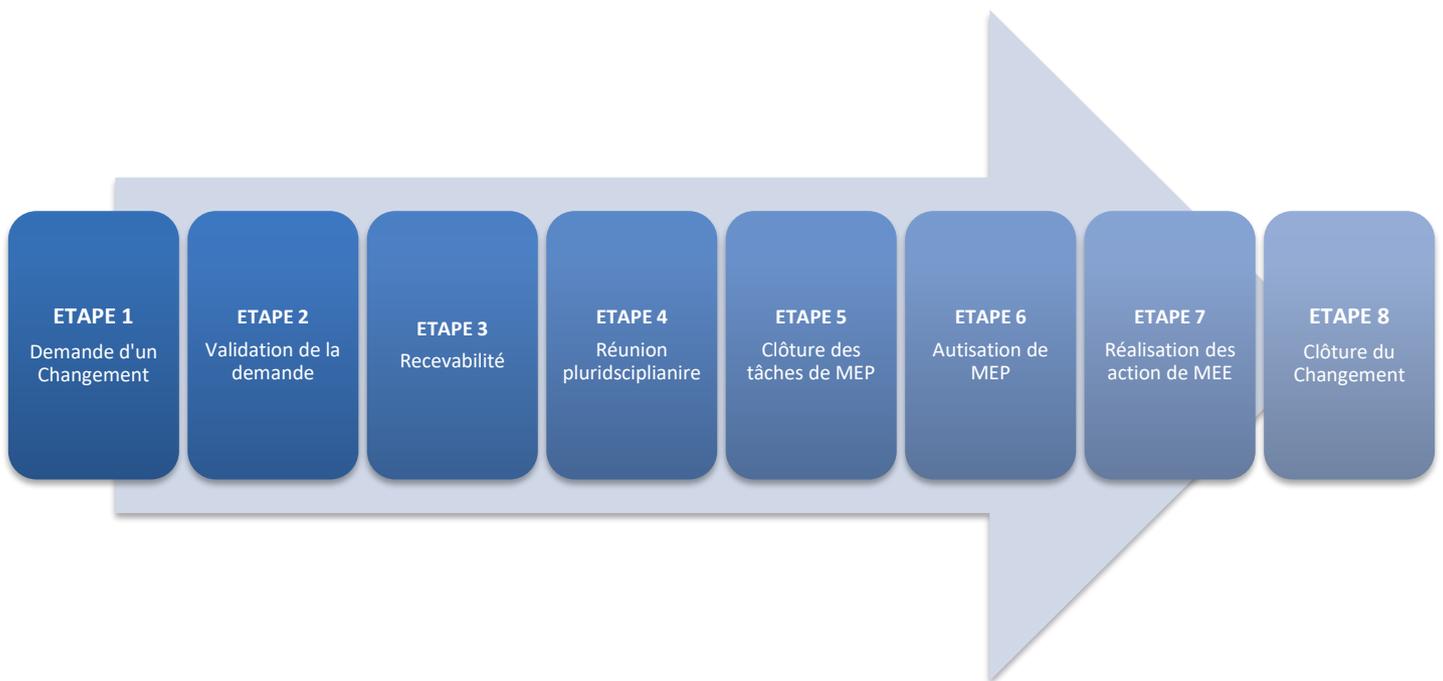


Figure 4: Flux de changement

Etape 1 : Demande changement

Pour initier un changement, il est nécessaire qu'un demandeur, initie et documente les raisons de la modification souhaitée par le biais d'un système numérique ou papier. Ici, toutes les demandes peuvent être initiées, mais pas forcément mises en place.

Etape 2 : Validation de la demande de changement :

Etant donné que toute demande peut être initiée, il est important d'avoir un filtre hiérarchique ou technique qui permettra de faire le tri entre les différentes demandes. Ce tri peut se faire selon différents points :

- Ressources financières
- Ressources humaines
- Risques sécurités...

Etape 3 : Recevabilité de la demande

Une fois le 1^{er} tri réalisé, avec une priorisation à une unité, un nouvel interlocuteur dédié ou central selon le type de société, réalisera un état des lieux du changement pour s'assurer que les différents prérequis à son traitement sont bien présents. C'est notamment à ce niveau, que la vérification de l'impact réglementaire est essentielle. En effet, un changement avec un impact réglementaire pouvant entraîner des variations, doit être réfléchi en amont.

Etape 4 : Expertise – Réunion pluridisciplinaire

Afin de s'assurer que la gestion du risque est bien prise en compte, un groupe d'expert de différents métiers se retrouve (assurance qualité, projet, industrialisation, production, qualification...), tout métier pertinent pour la gestion du changement est convié. Ensemble ils décident d'un plan d'action et des délais de mise en place.

C'est également à ce niveau, que les livrables et impacts sont renseignés dans un système de traçabilité.

Un plan d'actions se constitue de types d'actions qui seront détaillés par la suite :

- Tâche de mise en place : On peut définir ces tâches par des prérequis bloquants, sans eux impossible de continuer le changement
- Tâche de mise en exploitation : Ce sont les tâches qui vont permettre la mise en exploitation réelle de la modification souhaitée

Etape 5 : Réalisation des tâches de mise en place

Les acteurs identifiés lors de l'expertise reçoivent des actions bloquantes pour la suite du changement.

Etape 6 : Autorisation des tâches de mise en place

Les actions bloquantes sont réalisées, et l'autorisation de mise en place est donnée.

Etape 7 : Réalisation des tâches de mise en exploitation

Les acteurs identifiés lors de l'expertise reçoivent une seconde fois des actions à réalisées.

Etape 8 : Clôture du changement

Les actions de mise en exploitation sont réalisées, et l'autorisation de mise en exploitation est donnée.

Les acteurs

Un processus bien que complet, ne peut fonctionner seul, c'est pourquoi il est important de définir différents acteurs qui permettront de garantir que chaque étape réponde bien aux requis du changement. Ils sont les garants du changement.

Ainsi, il existe 5 acteurs principaux au flux :

- Le demandeur :

C'est la personne qui crée la demande : il s'assure d'apporter une description synthétique et complète du changement ainsi que tous les éléments nécessaires à son analyse. Il fait une analyse d'impact au préalable, en prévenant les différents services de son changement.

- L'Assurance Qualité :

Tout changement est suivi par un collaborateur de l'AQ, ou de toute autre personne désignée par l'entreprise comme responsable des obligations en relation avec la maîtrise de la qualité. Cette personne s'assure du respect de la méthodologie de la Gestion des Changements.

- Les examinateurs/experts :

Ils sont identifiés suivant les responsabilités qu'ils occupent au sein de l'entreprise. Ils apportent leur expérience, leur expertise dans leur(s) domaine(s) de compétence lors de l'évaluation du dossier durant une réunion définie au préalable.

Ils participent à l'analyse d'impact de la demande pour complément et à la définition des tâches pour la mise en place et les tâches pour la mise en exploitation. Ils définissent le plan d'action, les critères de performance et les actions de surveillance, si besoin.

- Le responsable du changement :

Il est le responsable du suivi du plan d'action. L'objectif est de coordonner les différentes actions et d'informer le service de gestion des changements et de l'avancée de la modification. Il est en générale le demandeur.

- Les responsables d'actions :

Ils réalisent les actions dans les délais impartis, informent le responsable du changement de la réalisation des actions et fournissent les livrables nécessaires à la constitution du dossier.

- Le coordinateur change control :

Il est l'assurance de qualité que le changement respecte bien le flux, et s'assure de la traçabilité des changements.

Ce rôle n'est pas forcément présent dans chaque société, en tant que poste concret. Il existe deux possibilités, la première une entité dédiée où passeront l'intégralité des changements. La seconde possibilité est de répartir les changements par section de l'entreprise, et chaque secteur autogère ses différents changements.

Au LFB, il a été choisi de centraliser l'activité au sein d'une unité Change Control.

Classification des changements

En règle générale, le changement ne doit pas affecter la qualité, la sécurité, l'efficacité et les propriétés pharmaceutiques du produit. Il est étroitement lié à la gestion des risques. Il est donc nécessaire de faire une analyse d'impact avant tout changement qui pourrait exposer l'entreprise à une non-conformité réglementaire.

Les changements sont classifiés en fonction de leur criticité et du type d'impact qu'ils génèrent.

On peut classifier les changements en 4 niveaux différents :

Tableau 2 : Classification des changements

Niveau d'Impacts	Descriptions de l'impact
1	Impact réglementaire et état qualifié.
2	Impact réglementaire
3	Impact état qualifié
4	Changements autres (ex : systèmes internes ; procédés internes).

L'impact 1 est une modification majeure nécessitant une notification accompagnée de rapport d'expert, d'autorisation par les autorités de santé compétentes et d'évaluation technique par des personnes de la direction Affaires Réglementaires.

L'outil de traçabilité

Pour maîtriser les changements, il est nécessaire de posséder un outil de traçabilité permettant de remonter l'historique des changements. Un système informatique est aujourd'hui systématique pour rassembler l'intégralité des données, analyses d'impacts et autres livrables. Au sein du LFB, ce système informatique qualifié est le logiciel Track Wise.

Le logiciel de qualité TW est un outil qui a pour but d'optimiser la qualité, garantir la conformité, réduire les risques et les coûts. Il est utilisé par le service AQ pour la gestion :

- Des non-conformités (écarts, déviations.),
- Des CAPA,
- Des réclamations,
- Des inspections et audits internes,
- Des Changements.

Une partie du logiciel est donc dédié à la gestion des changements afin de centraliser, suivre et tracer les DCI.

Le service change control l'utilise pour :

- La création, suivie et clôture des changements,
- Le suivi des actions et tâches,
- Les consultations de l'historiques des DCI (toutes les DCI sont consultables dans le logiciel depuis son utilisation en 2013),
- L'extraction des données de DCI selon différents critères (dates, responsables, statuts.).

La cohérence avec l'ICH Q10

En reprenant les 4 points essentiels des ICH Q10, on se rend compte que le flux de gestion du changement au sein du LFB répond au requis qualité décrit :

Tableau 3: Exigences ICH Q10 et mise en pratique LFB

Les exigences requises	Les solutions du LFB
La gestion du risque	Analyse d'impacts lors des réunions présente dans le logiciel de traçabilité
L'évaluation au vu de l'AMM	Impact dédié à l'analyse réglementaire par un métier expert
L'évaluation doit être réalisée par des experts métiers	Réunion pluridisciplinaire reprenant les experts impliqués dans le changement
Le changement doit être évalué à son terme avec des critères initiaux décrits	Evaluation à différentes étapes par divers métiers, le tout encadré par des assureurs qualités

Ainsi par ce système, l'entreprise met en place les différents requis pour être garant de son flux de changements.

Le système de gestion de modifications comporte également un outil d'extraction des données statistiques. La mise en place des indicateurs de performance (KPI) hebdomadaires, mensuels et trimestriels sont présentés et /ou envoyés aux membres de la direction qualité.

Les indicateurs :

Une dernière exigence de l'ICH Q10 est la mise en place d'indicateur permettant un suivi macroscopique de l'activité. Divers indicateurs de performance sont créés et essentiels au suivi des :

Les indicateurs de performance sont essentiels au suivi des :

- DCI total,
- DCI en cours,
- DCI clos (accepté, annulé ou refusé),
- DCI en retard, retard > 1 mois, retard > 3 mois
- DCI ouvert dans l'année,
- DCI ouvert dans le mois,
- Temps de traversés moyens par étapes,

De la même manière, des indicateurs existent pour suivre de manière plus fine, l'avancée des changements en cours. Ces indicateurs suivent de près les :

- Tâches et actions en cours,
- Tâches et actions closes,
- Tâches et actions en retard,
- Tâches et actions attendues dans le mois.

Ainsi, ils permettent d'avoir une vision globale sur la gestion des modifications et de mettre en avant les points à améliorer pour optimiser le processus. Les indicateurs sont des outils d'amélioration continue. Ils sont présentés par site et/ou par secteur de l'entreprise.

5. Robustesse du système DCI et Amélioration possible

Le LFB bien que présentant un flux répondant à tous les critères réglementaires et qualité requis, se retrouve aujourd'hui dans une situation d'engouffrement. Aujourd'hui avec plus de 500 changements en cours au cumulé pour deux sites de productions, plus de 70% de livrables en retard et des changements ouverts mais non traités, il est nécessaire de faire évoluer ce flux.

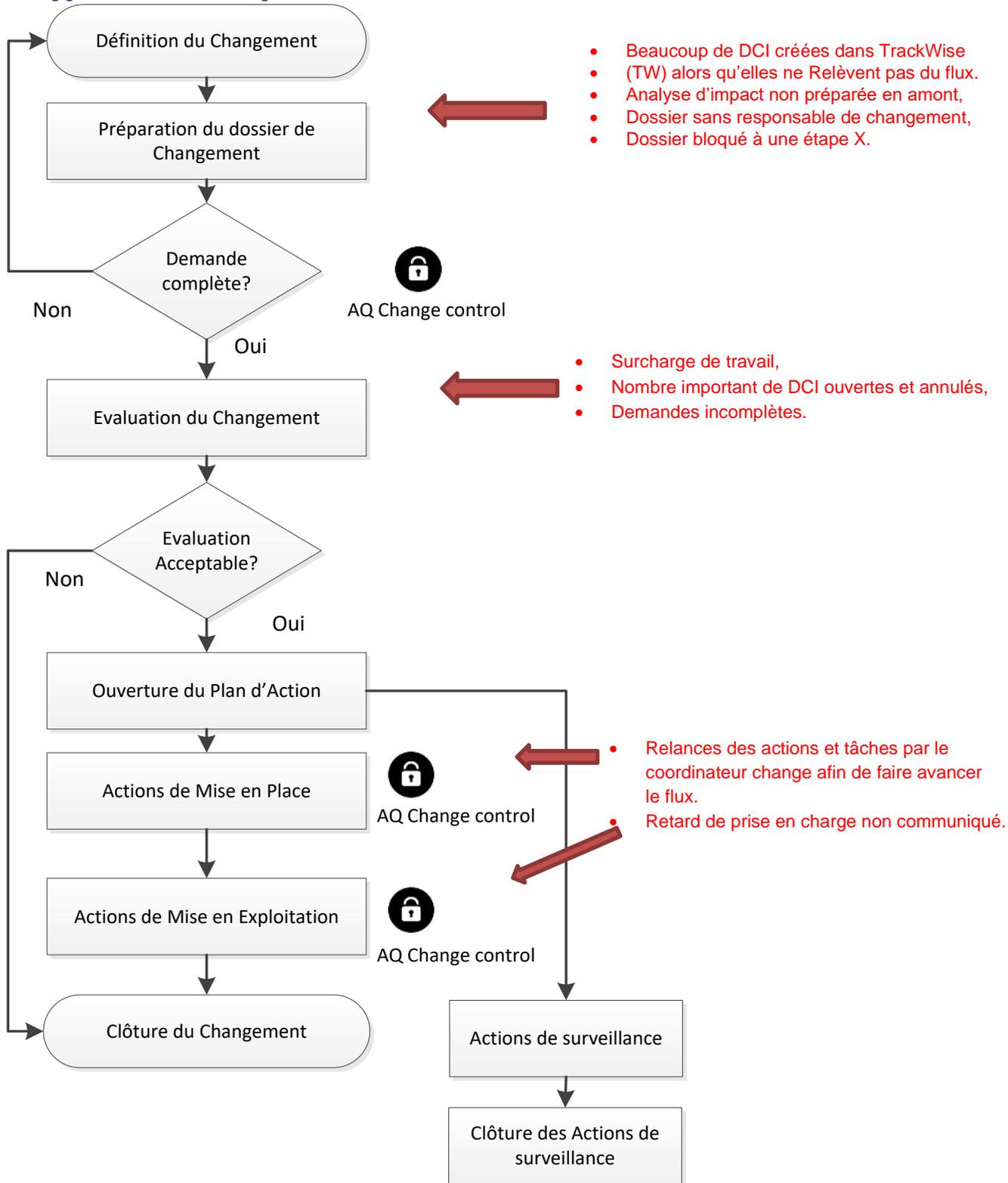
L'analyse du flux :

À la suite de l'analyse du flux et de l'organisation, il est possible d'identifier les points faibles et bloquants de chaque étape afin d'avoir une vue globale sur le logigramme :

On note 3 points de blocages :

- L'entrée des DCI : Beaucoup de changements, peu documentés, peu préparés, sans responsable de changement, non validés.
- L'évaluation des changements, nombre de DCI incompatible avec les ressources humaines, demandes incomplètes demandant de multiples entrevues.
- Le nombre d'actions en retard et les relance par le coordinateur de change control

Figure 5: Logigramme du flux de changement



Contexte et indicateurs

A l'aide d'extractions de données hebdomadaires et mensuelles via BI4 (outil d'extraction de données sous TW), des indicateurs permettent le suivi de l'évolution des DCI et des actions/ tâches associées au cours du temps.

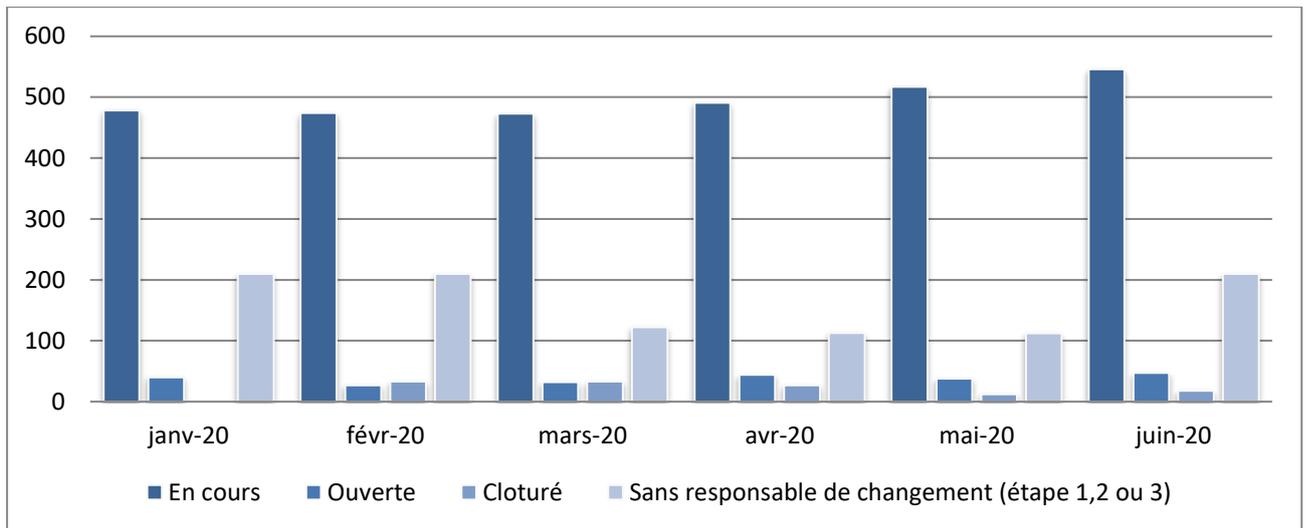


Tableau 4 : Indicateur mensuel du nombre de DCI au LFB

Un nombre important de DCI sont en cours tout au long de l'année (526 pour le mois de Juin). Par ailleurs, le nombre de DCI sans responsable de changement est significatif, plus de la moitié des DC étaient sans responsable de changements pour le mois de Janvier.

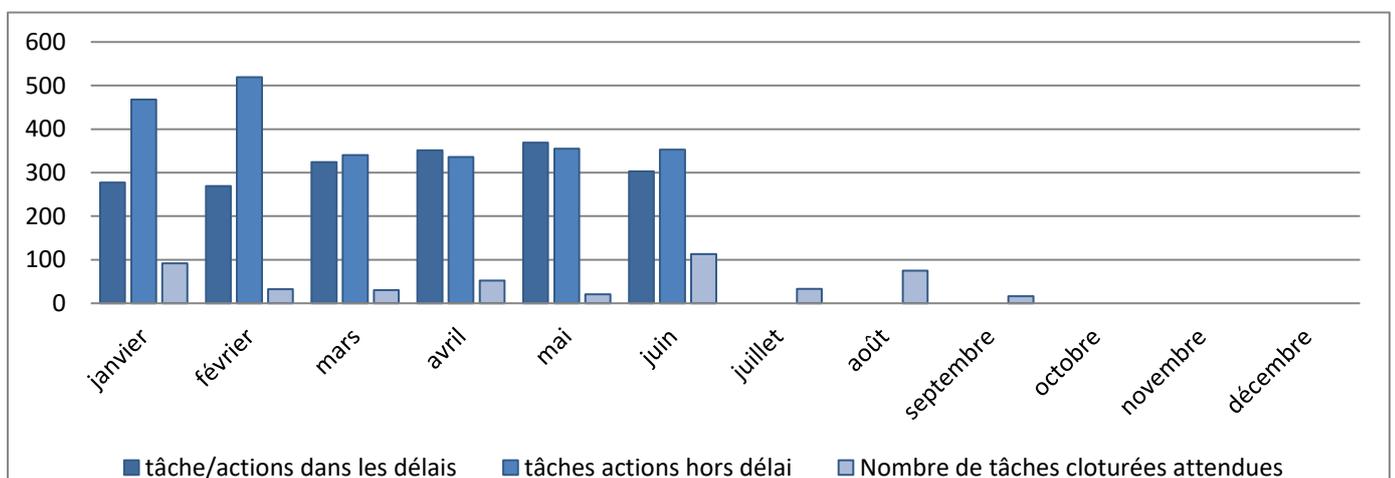


Tableau 5: Projection des Tâches et Actions DCI au LFB

Dans le tableau de projections des tâches et actions DCI, nous observons un retard significatif tout au long de l'année 2020.

Pour les mois de janvier et février, les tâches /actions hors délais sont plus nombreuses que les tâches/actions dans les délais, soit 486 actions hors délais et 290 actions dans les délais pour le mois de Janvier.

Il y a un non-respect par le personnel de la date de réalisation des actions/ tâches définies lors de la réunion pluridisciplinaire.

Ainsi, à l'aide de ces indicateurs, on peut mettre en évidence :

- Une surcharge du travail au niveau de l'équipe CC avec un nombre important de DCI entrants (> 20 /mois).
- Des tâches / actions non traitées dans les délais,
- Des dossiers de DCI sans responsable de changement donc perdus dans le système,
- Un nombre important de DCI en cours, donc le temps moyen des étapes est long, ou DCI bloquée à une étape X.

Cela a un impact sur l'avancée des dossiers et donc le bon fonctionnement du flux des DCI.

Amélioration effectuée

Le plan d'amélioration porte sur 3 axes :

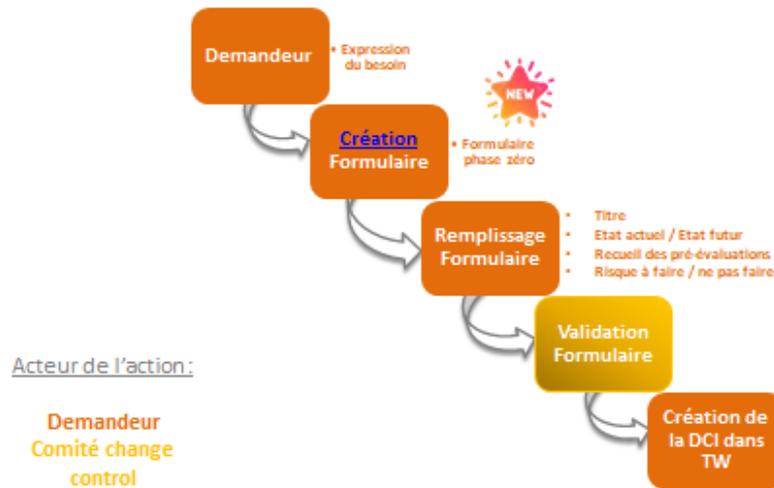
- La maîtrise des ouvertures des DCI,
- La maîtrise des DCI en cours,
- L'optimisation du flux de DCI,

Pour cela, nous avons mis en place :

- La création du comité CC et la phase zéro,
- La mise en place des formulaires d'autorisation d'ouverture et d'évaluation des DCI,
- L'amélioration de l'outil TW, ainsi que la création d'un mode opératoire de l'outil TW pour expliquer la création, le suivi des étapes et des éléments importants à renseigner,

La sensibilisation du personnel à travers une formation (revoir les rôles et responsabilités de chacun).

PHASE ZERO



8 LFB
 Figure 6: Création de la phase 0

Phase 0 : Comité Change Control

Afin d’optimiser le processus, le comité de CC, retrouvé dans de nombreuses sociétés est créé, du moins son idée, avec une notion d’arbitrage essentiel.

Le comité CC est une instance composée des membres de production, d’assurance qualité, réglementaire, validation, libération et du 3SE. L’instance a pour but d’autoriser ou de refuser les DCI dans l’outil TW, de valider la charge, de redéfinir les priorités et, si besoin, d’arbitrer, le cas échéant, en vérifiant les impacts de la DCI sur les métiers de l’entreprise.

La création de la phase zéro a pour but de fluidifier le processus et de responsabiliser le personnel afin de les impliquer davantage. Le demandeur devra remplir obligatoirement le formulaire de demande d’ouverture de DCI et l’instance se chargera de valider ou refuser la DCI basé sur l’évaluation du dossier préparé par le demandeur, au préalable.

Formulaire d'autorisation d'ouverture :

La mise en place du formulaire d'autorisation d'ouverture et d'évaluation des DCI en cours sont des outils qui permettront au demandeur de préparer la DCI avant de la présenter au comité CC. Ainsi, les demandes seront complètes et constructives et chaque personne impliquée aura ses responsabilités.

Chrono DCI:.....

Partie à renseigner par le demandeur

Type de Changement : Temporaire – Permanent

Responsable du changement : Date de la demande : / /

Secteur/service concerné :

Multi-Sites : Oui Non

Demande de changement (résumé succinct) :

.....

.....

.....

.....

.....

Etat actuel avant changement :

.....

.....

Etat futur après changement :

Impact Réglementaire Nom/ Prénom : OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	Impact Qualité Nom/ Prénom : OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	Impact Validation Nom/ Prénom : OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	Impact Système Informatisé Nom/ Prénom : OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>
Impact Financier OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> A définir <input type="checkbox"/>		Impacts Organisationnels/ Ressources OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> A définir <input type="checkbox"/>	

Quels sont les risques à faire ?

.....

.....

Quels sont les risques à ne pas faire ?

.....

.....

Date souhaitée de Mise en Exploitation : / /

Figure 7: Formulaire d'ouverture de changement (Partie 1)

Partie à renseigner par le coordinateur change	
Nom du coordinateur :	
Nombre de DCI en cours sur le secteur demandeur :.....	Nombre de tâches/actions en cours sur le secteur demandeur :.....
Nombre de DCI en retard sur le secteur demandeur :.....	Nombre de tâches/actions en retard sur le secteur demandeur :.....

Décision sur l'ouverture du changement dans l'outil TrackWise		
Site	Directeur Industriel : OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> dossier à représenter <input type="checkbox"/> (Visa/Date)	Directeur Qualité : OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> dossier à représenter <input type="checkbox"/> (Visa/Date)
	Directeur Industriel Groupe : OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> dossier à représenter <input type="checkbox"/> (Visa/Date)	Directeur Qualité Groupe : OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> dossier à représenter <input type="checkbox"/> (Visa/Date)
Intersites		

Cocher cette case s'il n'est pas nécessaire de tracer la modification via une DCI

Commentaires :

.....

.....

.....

.....

Figure 8: Formulaire d'ouverture de changement (Partie 2)

La mise en place du mode opératoire pas à pas de formation de l'outil TW est un grand point d'amélioration. Le personnel le recevra par mail à la suite de sa formation habilitation au CC. Ainsi, le personnel sera autonome lors de sa création et sollicitera moins le service CC pour des questions techniques concernant l'outil. Certaines personnes créeront leur première DCI bien longtemps après s'être formées, le module sera donc présent pour les guider.

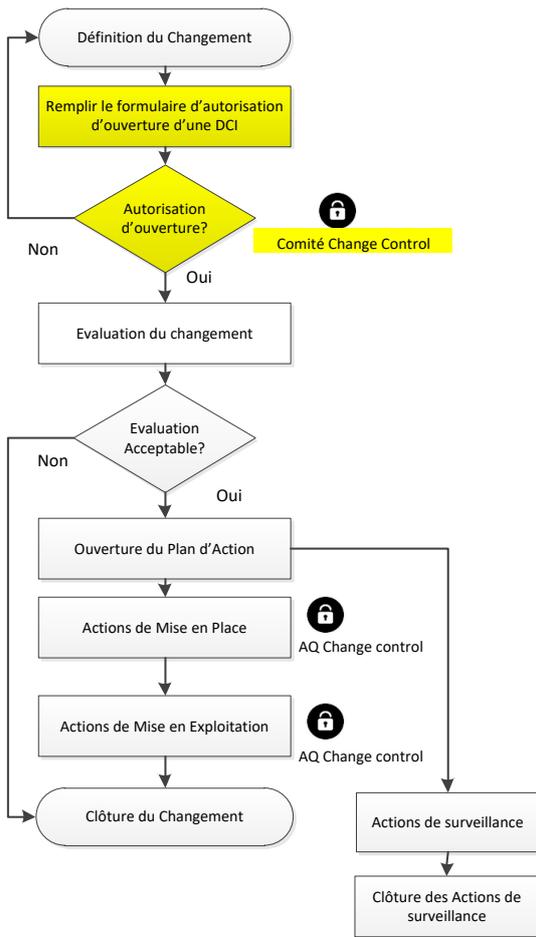


Figure 9 : Logigramme après modifications

Dans le logigramme est ajouté le formulaire d'autorisation d'ouverture de DCI pour rappeler au personnel le passage obligatoire par le comité CC avant la création de DCI dans TW, la suite reste inchangée.

Les modifications mises en place seront suivies et testées avant leur mise en place définitive afin de s'assurer qu'elles s'adaptent parfaitement à l'organisation du service.

Les améliorations faites au sein du processus seront présentées au personnel et aux responsables de services lors d'une formation de sensibilisation au système de gestion des modifications.

Les objectifs de la formation sont les suivants :

- Rappel de la définition d'une DCI et son domaine d'application,
- Rappel de la procédure de niveau 2 « gestion des changements » et de son mode opératoire « Gestion des changements dans le secteur Industriel »,
- Présentation du contexte et des indicateurs afin de montrer la charge et les retards des dossiers de DCI, tâches et/ou actions,
- Présentation de la phase zéro et du formulaire,
- Présentation du nouveau flux,
- Mode opératoire pour créer une DCI dans TW.

Par le biais, de ces différentes améliorations, le flux change devra :

- Devenir plus en accord avec les modifications réelles sur les sites
- Permettre un suivi du back log plus précis
- Permettre une fluidification des changements, et éviter le syndrome d'entonnoir actuel
- Permettre une meilleure compréhension de flux par l'ensemble des collaborateurs.

Cas concret de la gestion d'un changement au sein de l'industrie

1. Contexte et explication du changement

Le LFB met sur le marché une dizaine de spécialités dérivées du sang, pour la majorité d'entre elles, elles sont lyophilisées et conditionnées dans des flacons de verre.

La lyophilisation est un processus qui consiste à ôter l'eau d'un produit liquide, à l'aide d'une congélation puis d'une sublimation sous vide de la glace sans la faire fondre. Le principe de base est que lorsqu'on réchauffe de l'eau à l'état solide à très basse pression, l'eau se sublime : elle passe directement de l'état solide à l'état gazeux. La vapeur d'eau dans le cadre des médicaments dérivés du plasma (ou de tout autre solvant dans le cas d'autre formulation) quitte le produit et on la capture par congélation à l'aide d'un condenseur (ou piège froid). Cette technique permet de conserver à la fois le volume, l'aspect et les propriétés du produit traité. Elle a lieu pour un médicament dans un lyophilisateur.

Le cycle de lyophilisation se décompose en 3 étapes, au cours de ces 3 étapes, 3 paramètres varient selon le type de produit :

- La température des étagères et du condenseur
- La pression dans la chambre du lyophilisateur (où sont les étagères sur lesquelles sont chargés les flacons)
- La durée des différentes étapes (congélation – sublimation – dessiccation secondaire). Un cycle court sera de 42h un cycle long sera de 90h (environ)

L'intégralité de ces paramètres est détaillée et précisée au sein du dossier d'autorisation de mise sur le marché. Le moindre changement entrainera une variation auprès de l'ANSM, une fois celle-ci acceptée elle pourra être mise en place par le biais d'un changement industriel.

Le conditionnement en flacons de verres est utilisé puisqu'il présente un faible taux de dégazage sous vide. Les bouchons qui les accompagnent sont spécifiques et ne dégazent pas. Comme les flacons sont pré-bouchés, l'encolure du contenant n'est pas obstruée, ce qui permet de laisser s'échapper les gaz pendant la lyophilisation, ils assurent également l'étanchéité après bouchage. Après le conditionnement les flacons sont mis directement en contact, par le biais de plateaux, avec des étagères en inox.

Les lyophilisateurs du LFB ont été qualifiés et validés pour une certaine quantité de flacons précise et décrite dans l'AMM. Dans le cadre de l'augmentation du plan de charge de l'usine, il est nécessaire de réévaluer les capacités des lyophilisateurs afin de valider une quantité supérieure en flacons. Cette modification passe par l'ouverture d'un changement industriel.

En effet, ici aucun autre système de traçabilité ne peut répondre à cette demande, ce n'est pas un écart, ni même une liste d'action corrective.

Le changement 264697 « Lyophilisation du Fibrinogène en configuration maximum à 8PI2 en lyophilisateur SMH1000 », consiste donc en l'augmentation du nombre de flacons de fibrinogènes issus de 8 produits intermédiaires précédemment poolés dans un lyophilisateur de gamme SMH 1000.



Figure 10: Extrait du logiciel Trackwise

Actuellement la taille des lots de fibrinogène lyophilisé est comprise entre 533 et 588 flacons, répartis sur les étagères 2 et 4 en maximum 21 plateaux. L'objectif est de valider une capacité maximale de 1680 flacons.

Les caractéristiques techniques du lyophilisateur sont les suivantes :

N° de système isolé	B 01 / B02
Date de mise en service	Nov-93
Local	Gobi (B9340)
Type de sonde produit	Lemo
Nom du flux laminaire	Colombar
Compteurs sous flux	Présent
Forme géométrique de la cuve	Cubique
Volume cuve (litres)	4 300
Dimension étagères (mm) x l (mm)	1 560 / 1 000
Nombre d'étagère techniquement disponible et utilisée en routine	6
Espacement Etagère (mm)	130
Surface par étagères (m2)	1,56
Surface étagères totale (m2)	9,36
Nombre plateaux max. par étagères	10
Nombre plateaux mini. par étagères	6
Nombre plateaux max.	60
Porte	Deux portes classe B
Type fermeture porte	Vérins
Type de joint	Torique et gonflable
Type de Piège	Intégré
Capacité piège (kg de glace)	200
Type de jauge basse pression	MKS
Type de sondes (verre/Inox)	verre
Vannes attenante à la cuve	Vannes à boisseau sphérique
Type de filtre	Pall SLK7002PFRP 0,2µm
Fréquence changement filtre gaz	1 fois par an
Stérilisation filtre gaz et WIT	2 fois par an
Système d'exploitation	Syrius+ DOS 6,22

N° de système isolé	B 01 / B02
Système bouchage mise en mouvement des étagères (vis sans fin, vérin avec ou sans soufflet)	Vérin externe + deux colonnes interne sans soufflet
Position de la sonde de régulation T°C étagères	En sortie
Compensation de Pression à l'atmosphérique en congélation	Oui
Régulation Transition d'étape	Sonde produit (moyenne des 3 sondes)

Figure 11: Caractéristiques techniques équipements

2. Le changement dans le flux

La création de ce changement se fait via le logiciel TracWise.

Ce changement a été réalisé avant la modification du flux, il n'y a donc pas de nouveaux éléments aujourd'hui mis en place.

The screenshot displays the TracWise software interface for a change request. At the top, a blue header bar contains the title "264697 - Lyophilisation du Fibrinogène en configuration maximum à 8PI2 en lyophilisateur SMH1000" and the creation date "Créé(e): 09/16/2019 03:42 PM". Below the header, a navigation bar shows the workflow steps: "03 - Recevabilité du Changement" and "04 - Expertise". The main content area is divided into sections: "Information Demande de Changement", "Analyse de l'Impact", and "Traçabilité des activités". The "Analyse de l'Impact" section is active, showing the "Assignation" and "Description du Changement" tabs. The "Assignation" section includes a dropdown menu for "Assigné à" and a red warning message: "Avez-vous pensé à modifier le nom de la personne assignée?". The "Description du Changement" section includes a text area for "Intitulé Détaillé du Changement", a checkbox for "Changement dédié système d'information" (set to "Non"), a checkbox for "Changement Permanent" (set to "Oui"), and a field for "Nombre de Lots (si changement non permanent)".

Figure 12: Extrait du logiciel Trackwise

Le responsable de changement crée sa demande, en indiquant l'intitulé du changement, ici : « Lyophilisation du Fibrinogène en configuration maximum à 8PI2 en lyophilisateur SMH 1000 ».

Il indique si le changement est dédié à un système informatique, dans ce cas, bien qu'un ordinateur de pilotage soit associé, il ne s'agit pas de la transformation d'un outil numérique uniquement, d'où la mention « Non ».

Ce changement est voué à être permanent, la mention « Oui » est sélectionné.

The screenshot displays a software interface for managing change requests. It is organized into two columns. The left column contains several sections: 'Retour Etat Initial Possible' with a dropdown menu set to 'Oui'; 'Nom commercial du produit' with a list box containing 'ARGANOVA', 'BETAFACT', and 'FACTANE', and 'Valeurs sélectionnées:' with 'CLOTTAFACT' selected; 'Familles Produits Fabriqués Impactées' with 'FIBRINOGENE'; 'Matière à Usage Pharmaceutique impactée' with 'NA'; 'Equipements Impactés (2) - Ouvrir'; 'Numéro des Locaux' with 'B 9340'; 'Site Concerné' with 'Lille'; and 'Stade de Production Changement' with 'PV'. The right column contains: 'Changement Associé' with an empty dropdown menu; 'Forme Produit' with 'Forme Lyophilisée'; 'Matières Premières ou Articles Approvisionnés (0) - Ouvrir'; 'Classification des Locaux' with 'B'; 'Service Concerné' with 'Lyophilisation Atelier Lille'; and 'Etapes Concernées' with 'Etapes process de la mise en forme pharmaceutique'.

Figure 13: Extrait du logiciel Trackwise

La configuration initiale peut être rétablie, le retour à l'état initial est donc possible, d'où la mention « Oui ».

La sélection du nom commercial du produit impacté est le « CLOTTAFACT ».

Les matières à usage pharmaceutique ne sont pas impactées, puisque seule la configuration du lyophilisateur est impactée.

On retrouve les deux numéros de système isolés dans la partie équipement impactée.

Le site de production est celui de Lille, et le service concerné est bien l'atelier de lyophilisation de Lille.

A ce stade de production, il s'agit encore de la partie en vrac, puisque bien qu'en flacon le process n'est pas encore terminé.

► Date Souhaitée de Mise en Exploitation

03/31/2021

Date de report

Justification du report

► Lié Arrêt Technique ou Production

Non

Période de l'Arrêt

► Situation Future/Description du Changement

► Objectif du Changement et Raison du Choix Technique

16-Sep-2019 15:37 (GMT+2:00) added by [redacted] (PID-000219):
Autorisation de lyophiliser des lots de fibrinogène 1,5g à partir d'une MPVP issue du poolage de 1 à 8 PI2 liquides dans les lyophilisateurs SMH1000.

16-Sep-2019 15:41 (GMT+2:00) added by [redacted] (PID-000219):
A l'heure actuelle, seul le lyophilisateur SMH1100 Endeavour est validé pour la taille la configuration 8PI2 liquides du Fibrinogène 1,5g Clottafact.

► Situation et Paramètres Actuels/Historique

Justification de l'Urgence

16-Sep-2019 15:36 (GMT+2:00) added by [redacted] (PID-000219):
A l'heure actuelle, la lyophilisation du Fibrinogène 1,5g Clottafact est validée dans les lyophilisateurs :
- SMH1100 "Endeavour" (D73) : pour les configurations "1 à 3 PI2 congelés" et "1 à 8PI2 liquides"
- SMH1000 "Columbia" (B01) et "Discovery" (B02) : pour la configuration "1 à 3 PI2 congelés" uniquement
- SMH700 "Energia" (A89) et "Bourhane" (A90) : pour la configuration "1 à 3 PI2 congelés" uniquement
La recette de lyophilisation actuelle du Fibrinogène 1,5g Clottafact est identique les configurations "1 à 3 PI2

16-Sep-2019 15:41 (GMT+2:00) added by [redacted] (PID-000219):
Nécessité d'augmenter la capacité de production en Fibrinogène 1,5g.
Retard dans la mise en service du Lyophilisateur Cosmos.

Figure 14: Extrait du logiciel Trackwise

Le responsable du changement indique la date de mise en exploitation souhaitée pour son changement. En cas de décalage cette date pourra être amenée à être modifiée par le biais de la date de report, chaque report devra être argumenté afin d'avoir la traçabilité et répondre aux questions d'un inspecteur.

Le changement doit être identifié comme lié ou non à un arrêt de production, si ce dernier l'est, il suivra la procédure de reprise d'activité, qui diffère en fonction des autorisations d'utilisation des équipements.

Le changement étudié est un changement dit de routine, il n'est donc pas concerné par les procédures d'arrêt technique.

Le responsable de changement décrit la situation actuelle, la situation future, l'objectif du changement, et indique au besoin la justification de l'urgence du changement. Dans ce cas, la case de justification n'est pas nécessaire puisque liée à une capacité prévue. S'il avait s'agit de la casse d'un équipement non remplaçable à l'identique, la case de justification aurait été obligatoire, puisque priorisation le changement.

On retrouve donc la demande sur l'augmentation de capacité de lyophilisateur.

► **Nature du Changement**
 Procédé/produit

► **Classification du Changement**
 Niveau 1: Impact Réglementaire et état qualifié

Instance LFB Ayant Validée la Demande 

Production - Projets MFP

Documents joints à la Description

URS SMH1000 - Taille max et min.pdf

[Visualiser](#)

[Lien vers le schéma de Flux Demande de Changement](#)

Commentaire AQ

► **Site de Traitement**
 Lille

Commentaire AQ 

18-Jun-2020 14:40 (GMT+2:00) added by Sophie VIGNALI [STILLCARE] (PID-002350);
 Oubli de l'impact sur la stabilité dans le questionnaire papier
 Action de surveillance: " Stabilité à 36 mois"

Documents joints AQ

Report de date scope VIGNALI Sophie.msg

[Visualiser](#)

Figure 15: Extrait du logiciel Trackwise

La nature du changement est précisée : ici il s'agit d'une modification de procédé.

On retrouve également la classification du changement, cette dernière est librement renseignée avant la réunion pluridisciplinaire, mais pourra être adaptée si les impacts détectés nécessitent une évolution.

Dans la section « Document joint », est ajouté un document décrivant le besoin utilisateur, il permet d'avoir une description détaillée du changement sur laquelle les différents acteurs pourront s'appuyer (Cf Annexe 2). Ce document est signé par l'ensemble des acteurs, ici les experts de la validation de procédé, de la qualification, de la production, de l'industrialisation et de la qualité.

Une fois la demande de changement crée par le responsable de changement, il est validé par le responsable système de l'atelier concerné, puis réassigné à un coordinateur de changement.

Si la demande est complète et que le document de besoin d'utilisateur est bien inséré, la réunion pluridisciplinaire a lieu. Cette réunion est le lieu de confirmation des impacts du changement, ces derniers doivent être déterminés et prévus lors de réunions préliminaires.

Lors de la réunion pluridisciplinaire, le coordinateur s'appuie sur un questionnaire afin de s'assurer qu'aucun impact possiblement prévisible n'a été oublié. (Cf Annexe 3)

Réunion Pluridisciplinaire

Mise en Place Planifiée le
12/31/2020

Responsable du Changement
[Redacted]

Objectif des Critères de Performance
Augmentation de la configuration maximale

Commentaire de la Réunion Pluridisciplinaire

Figure 16: Extrait du logiciel Trackwise

Une fois la réunion pluridisciplinaire réalisée, le coordinateur saisit la date de mise en place ainsi que l'objectif du changement. C'est également à ce moment que le responsable du changement est officiellement désigné, c'est lui qui suivra le changement.

C'est également après cette réunion que les différents impacts sont renseignés.

Information Demande de Changement | Analyse de l'Impact | Traçabilité des activités

Impact

- ▶ Impact Etat (DME) ou AMM
Oui
- ▶ Impact qualification/validation
Oui
- ▶ Impact autres services/sites
Non

Commentaire Impact Etat (DME) ou AMM
04-Oct-2019 11:55 (GMT+2:00) added by [Redacted] (PID-002418):
Ce changement a un impact sur le dossier CLOTTAFAC.
La taille maximale enregistrée à l'AMM de CLOTTAFAC 1,5 (dossier France) pour lyophilisateur SMH 1000 est de 588 flacons, tandis que le SMH 1100 a une taille de lot maximale de 1568 flacons. Le changement vise à aligner la taille de lot maximale du lyophilisateur SMH 1000 su celle du SMH 1100.

Commentaire Impact Qualification Validation
12-Mar-2020 13:29 (GMT+1:00) added by Sophie VIGNALI [STILLCARE] (PID-002350):
Impact confirmé en réunion pluridisciplinaire (cf questionnaire d'impacts en PJ)
Fournir protocole et rapport de validation procédé pour lyophilisateur Comlumbia et Discovery Max et Stratégie de commissioning de qualification et de validation afin d'assurer que l'ensemble des actions de qualifications soient traçées.

Commentaire Impact Autres Services/Sites
12-Mar-2020 13:32 (GMT+1:00) added by Sophie VIGNALI [STILLCARE] (PID-002350):
Pas d'impact confirmé en réunion pluridisciplinaire (cf questionnaire d'impacts en PJ)

16-Sep-2019 15:46 (GMT+2:00) added by [Redacted] (PID-000219):
A confirmer en réunion pluridisciplinaire.

Figure 17: Extrait du logiciel Trackwise

Dans le cadre de notre changement, étant donné que la capacité des lyophilisateurs est déclarée à l'AMM, il est identifié qu'une demande de variation est nécessaire.

Il en est de même pour l'impact en validation, il est nécessaire de prouver que l'augmentation du chargement ne va pas altérer le produit, il est donc demandé un rapport de validation de procédé.

Ce changement n'impacte aucun autre service, ainsi aucun impact n'est relevé.

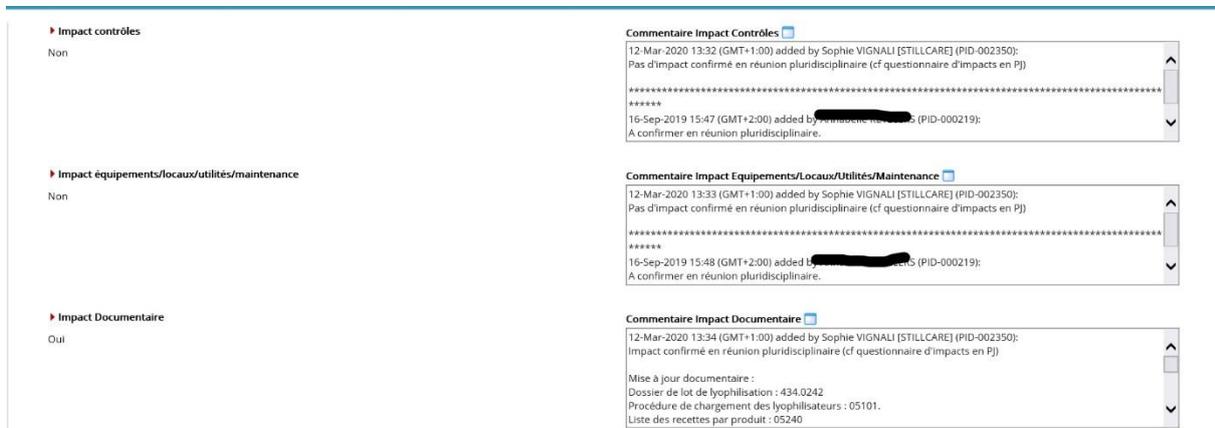


Figure 18: Extrait du logiciel Trackwise

Aucun contrôle spécifique supplémentaire n'est nécessaire à cette augmentation de capacité.

Le lyophilisateur ne nécessite pas de modifications pour gérer cette augmentation.

De nombreux documents sont à mettre à jour et seront attendus dans le changement, on retrouvera notamment le dossier de lot qui rassemble les limites de capacités de chargements.

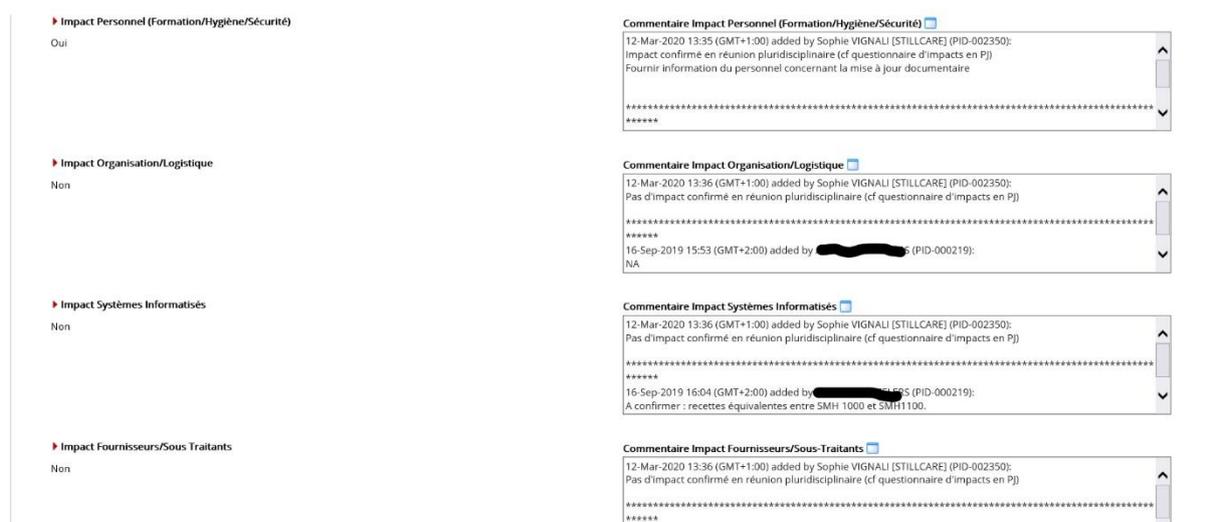


Figure 19: Extrait du logiciel Trackwise

Le personnel devra être informé de cette modification, le système de gestion documentaire possède un outil de prise de connaissance permettant de s'assurer que l'ensemble des personnes concernées aient bien pris connaissance des modifications.

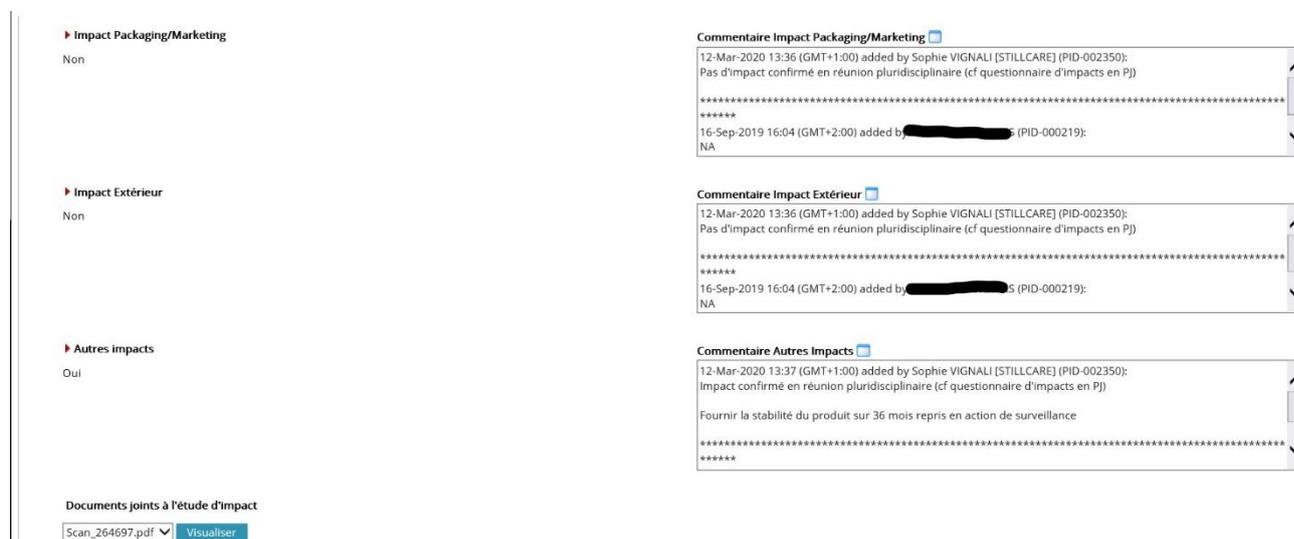


Figure 20: Extrait du logiciel Trackwise

Le conditionnement final n'est pas impacté par cette augmentation de capacité, et aucun acteur extérieur n'a besoin d'être informé de ce changement.

Le produit aura l'autorisation d'être mis sur le marché au retour de la variation, mais une étude de stabilité pouvant durer jusqu'à 36 mois est attendue : il s'agit de s'assurer de l'efficacité dans le temps du produit malgré la modification du process.

Une fois ces impacts décrits, un plan d'action est conçu. Dans le cadre de ce changement deux lyophilisateurs sont concernés, pour éviter un blocage total en cas d'un rapport de validation non concluant, il est nécessaire de découper en plusieurs flux de mise en exploitation.

Dossier	N° Dossier source	Créé le	Intitulé	Responsable du Changement	Date Prévue de Réalisation	Assigné à	Etat du Dossier	Project
---------	-------------------	---------	----------	---------------------------	----------------------------	-----------	-----------------	---------

264697		09/16/2019 03:42 PM	Lyophilisation du Fibrinogène en configuration maximum à 8PI2 en lyophilisateur SMH1000			04 - Expertise	Demande de Changement Industriel
278495	264697	03/12/2020 01:46 PM	Fournir le protocole de validation procédé pour le lyophilisateur Columbia		12/31/2020	02 - Tâche en Cours	Tâche Mise en Place
278496	264697	03/12/2020 01:47 PM	Fournir le protocole de validation procédé pour le lyophilisateur Discovery		12/31/2020	01 - Clos - Terminé	Tâche Mise en Place
278498	264697	03/12/2020 01:49 PM	Fournir Stratégie de comissionning de qualification et de validation		12/31/2020	02 - Tâche en Cours	Tâche Mise en Place

Figure 21: Extrait du logiciel Trackwise

Le plan d'action se divise donc en tâches de mise en place, puis en deux flux de mises en exploitation. Les tâches de mises en place seront bloquantes pour l'avancée du changement, et ce pour les deux lyophilisateurs impactés.

On retrouve les deux protocoles de validation pour chaque lyophilisateur « Columbia » et « Discovery ». Un document plus général reprenant la stratégie de qualification où toutes les modifications (Changements industriels) en cours seront groupées pour une lecture simplifiée entre les différents changements.

Une fois ces tâches de mise en place levées, les deux flux de mise en exploitation créés pourront libérer leurs actions.

278499	264697	03/12/2020 01:52 PM	Lyophilisateur DISCOVERY : Lyophilisation du Fibrinogène en configuration maximum à 8PI2			01 - Création Manuelle	Mise en Exploitation
278501	278499	03/12/2020 01:53 PM	Mise à jour du dossier de lot de lyophilisation 434.0242		03/31/2021	01 - Création Manuelle	Tâche Mise en Exploitation
278502	278499	03/12/2020 01:56 PM	MAJ Procédure de chargement des lyophilisateurs : 05101		03/31/2021	01 - Création Manuelle	Tâche Mise en Exploitation
278503	278499	03/12/2020 01:58 PM	MAJ Liste des recettes par produit : 05240		03/31/2021	01 - Création Manuelle	Tâche Mise en Exploitation
278504	278499	03/12/2020 01:59 PM	MAJ Liste des recettes pour le lyo SMH 1000 : 08740		03/31/2021	01 - Création Manuelle	Tâche Mise en Exploitation
278505	278499	03/12/2020 02:05 PM	Rapport de validation procédé sur DISCOVERY		03/31/2021	01 - Création Manuelle	Tâche Mise en Exploitation

278506	278499	03/12/2020 02:09 PM	Fournir retour réglementaire variation de type II		03/31/2021	01 - Création Manuelle	Tâche Mise en Exploitation
278507	278499	03/12/2020 02:10 PM	Fournir information du personnel		03/31/2021	01 - Création Manuelle	Tâche Mise en Exploitation
278508	264697	03/12/2020 02:13 PM	Lyophilisateur COLUMBIA : Lyophilisation du Fibrinogène en configuration maximum à 8PI2			01 - Création Manuelle	Mise en Exploitation

Figure 22: Extrait du logiciel Trackwise

(Ici les actions pour le deuxième flux Columbia sont identiques, elles se déroulent de la même manière que pour le flux Discovery.

Dans les tâches de mises en exploitation, on retrouve toutes les actions qui sont nécessaires à l'utilisation en routine du changement, comme les mises jours documentaires (dossiers de fabrication, liste des recettes), le rapport de validation qui permettra d'autoriser l'augmentation de capacité, et le retour de variation qui autorisera la mise sur le marché, et l'information du personnel.

Dès lors que le plan d'action est créé dans le système TrackWise, il est envoyé à l'ensemble des acteurs pour approbation du plan d'action et de leur date d'attendue.

Liste des Approbations ? x

Dossier# 264697 - CM-Assessment and Action Plan

Dossier# 264697 - Lyophilisation du Fibrinogène en configuration maximum à 8PI2 en lyophilisateur SMH1000

Division / Type de Dossier LFB / Demande de Changement Industriel

Etat du Dossier CM-Assessment and Action Plan

Assigné à [Redacted]

Détails

Tâche courante CM-Assessment and Action Plan

Etat suivant 05 - Attente de Clôture des tâches pour Mise en Place

Trié par **Date de réalisation (Descendant)** La tâche n'est pas terminée

Date de création	Crée par	Activité	Description courte	Date programmée	Date de réalisation	Responsable
10/20/2020 03:47 PM	[Redacted]	Approuver		10/20/2020 03:47 PM	10/20/2020 05:10 PM	[Redacted]
10/20/2020 03:47 PM	[Redacted]	Approuver par le resp. du changement	(pas encore réalisé)	10/20/2020 03:47 PM		[Redacted]

Figure 23: Extrait du logiciel Trackwise

Ici, seul deux acteurs sont présents, puisque le changement a été rouvert, il a bien été approuvé auparavant, seule la date de mise en exploitation souhaitée a été modifiée.

Lorsque les actions de mise en place seront terminées, le coordinateur vérifiera que les pièces sont bien jointes et vérifie la forme de cette dernière, non le contenu. Le contenu est précédemment vérifié par le responsable de changement. Puis, le coordinateur autorisera la mise en place, et libérera les flux de mises en exploitation.

Coordinateur et responsable de changement réaliseront les mêmes tâches pour le flux de mise en exploitation, et permettront l'utilisation en routine du changement.

Dès lors que la 1^{ère} utilisation a lieu, le responsable de changement indiquera le premier lot dans le logiciel, et l'augmentation de capacité des lyophilisateurs sera officiellement close.

Conclusion :

Depuis les prémices de ce qu'on appelle aujourd'hui l'industrie pharmaceutique, existe la notion de qualité. Par le biais, d'organismes nationaux et internationaux, cette industrie tend à s'améliorer afin de proposer aux patients, des traitements novateurs auxquels ils ont confiance.

Etre transparent avec le patient, c'est aussi être transparent avec soi-même, expliquer, qualifier, modifier, voire améliorer ses installations, ses process, ou mêmes ses matières premières, sont les portes d'entrée vers une meilleure visibilité de tous, patient, organismes contrôles... C'est pourquoi la notion de traçabilité doit être au cœur de notre activité.

Les changements industriels ou autrement appelés Change Control sont un de ces outils très importants. Il pose les bases de ce que la société propose aujourd'hui et ce qu'elle veut faire demain. Ce process qualité permet ainsi de tracer au plus juste les différentes modifications.

A travers ce travail, il est facile de comprendre son fonctionnement, également de mettre avant des flux qui peuvent paraître compliqués à cerner pour les moins aguerris.

Comme tout process, il est voué à évoluer, afin de répondre au mieux à ce qu'attend la société. Dans notre cas présent, une simplification des flux pourrait être nécessaire, notamment sur les flux réglementaires qui aujourd'hui sont sources d'embolies du système. Il sera également intéressant de travailler sur l'accès à l'entrée des changements industriels, à ce jour il est parfois compliqué de se rendre compte de ce qu'implique une modification, imposer un besoin utilisateur à l'ouverture des changements serait une forme de carte d'identité de ce qui fait aujourd'hui et ce que nous souhaiterions mettre en place demain.

Aujourd'hui on remarque que l'intégralité de la responsabilité des changements repose sur celui du responsable de changement, il serait intéressant de diviser cette charge avec les assureurs qualités, qui pourraient vérifier les livrables.

Les voies d'amélioration sont nombreuses, et doivent être investiguées, pour participer à l'effort constant de transparence.

Pour conclure, le flux des changements industriels est un process nécessaire au développement d'une société, et dans sa pratique de l'amélioration continue. Mais ce dernier ne doit être mis à l'écart et repensé au fil de l'eau afin de proposer une gestion simplifiée, et une traçabilité accentuée.

Liste des Figures :

Figure 1: Pyramide documentaire.....	36
Figure 2: Roue de Deming.....	36
Figure 3:Gestion des déviations	39
Figure 4: Flux de changement.....	42
Figure 5: Logigramme du flux de changement	50
Figure 6: Création de la phase 0	53
Figure 7: Formulaire d'ouverture de changement (Partie 1)	54
Figure 8: Formulaire d'ouverture de changement (Partie 2)	55
Figure 9 : Logigramme après modifications.....	56
Figure 10: Extrait du logiciel Trackwise	61
Figure 11: Caractéristiques techniques équipements.....	61
Figure 12: Extrait du logiciel Trackwise	62
Figure 13: Extrait du logiciel Trackwise	63
Figure 14: Extrait du logiciel Trackwise	64
Figure 15: Extrait du logiciel Trackwise	65
Figure 16: Extrait du logiciel Trackwise	66
Figure 17:Extrait du logiciel Trackwise	66
Figure 18: Extrait du logiciel Trackwise	67
Figure 19: Extrait du logiciel Trackwise	67
Figure 20: Extrait du logiciel Trackwise	68
Figure 21:Extrait du logiciel Trackwise	69
Figure 22:Extrait du logiciel Trackwise	70
Figure 23: Extrait du logiciel Trackwise	70

Bibliographie :

1. Code de la santé publique - Article R5124-2. Code de la santé publique.
2. Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 20 janv 2020]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/\(offset\)/3](https://www.anism.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/(offset)/3)
3. Règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004 (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L, 32007R1394 déc 10, 2007. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2007/1394/oj/fra>
4. Code de la santé publique - Article R5124-36. Code de la santé publique.
5. Glossaire - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 13 janv 2020]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/Glossaire/\(filter\)/M](https://ansm.sante.fr/Glossaire/(filter)/M)
6. Le sang [Internet]. [cité 26 juill 2020]. Disponible sur: http://recap-ide.blogspot.com/2014/09/le-sang_9.html
7. VIDAL - Albumine [Internet]. [cité 26 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/15536/albumine/>
8. a5809735bf8ddbcac060d6504b983696.pdf [Internet]. [cité 20 janv 2020]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a5809735bf8ddbcac060d6504b983696.pdf
9. FMPMC-PS - Structures fonctions - Objectifs au cours de Révisions Biochimie PCEM2 Révisions Biochimie métabolique [Internet]. [cité 26 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/SFbioch/POLY.Chp.11.html>
10. IMMUNOGLOBULINES - STRUCTURE ET FONCTION [Internet]. [cité 26 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.microbiologybook.org/French-immuno/immchapter4.htm>
11. Sang - BROCHURE D'INFORMATION.pdf [Internet]. [cité 2 août 2020]. Disponible sur: https://www.hemophilia.ca/files/Facteur_I_FR.pdf
12. VIDAL - Fibrinogène [Internet]. [cité 2 août 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/4186/fibrinogene/>
13. OMS | 10 faits sur la transfusion sanguine [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 2 août 2020]. Disponible sur: http://www.who.int/features/factfiles/blood_transfusion/fr/
14. Don du sang | service-public.fr [Internet]. [cité 2 août 2020]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F2376>

15. L'organisation du don de sang - Etablissement français du sang | Etablissement francais du sang [Internet]. [cité 2 août 2020]. Disponible sur: <https://dondesang.efs.sante.fr/comprendre/comment-est-organise-le-don-de-sang>
16. ▷ Comment et où donner son sang aux États-Unis [Internet]. French District. 2020 [cité 2 août 2020]. Disponible sur: <https://frenchdistrict.com/articles/donner-sang-plasma-etats-unis/>
17. VIDEO. Dons du sang rémunérés aux Etats-Unis : « C'est clairement de l'esclavage moderne » [Internet]. Franceinfo. 2017 [cité 2 août 2020]. Disponible sur: https://www.francetvinfo.fr/monde/usa/sang-une-marchandise-comme-une-autre_2259549.html
18. Codification et traçabilité des médicaments - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 9 août 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Codification-et-tracabilite-des-medicaments/\(offset\)/11](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Codification-et-tracabilite-des-medicaments/(offset)/11)
19. La roue de Deming: Méthode PDCA pour l'amélioration continue [Internet]. Blog Gestion de projet. 2012 [cité 9 août 2020]. Disponible sur: <https://blog-gestion-de-projet.com/suivons-la-roue-de-deming-ou-cycle-de-shewart-deming/>
20. 14:00-17:00. ISO 8402:1994 [Internet]. ISO. [cité 16 août 2020]. Disponible sur: <https://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/contents/data/standard/02/01/20115.html>
21. Anonymous. ICH Q10 Pharmaceutical quality system [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 22 août 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q10-pharmaceutical-quality-system>

Annexe

Annexe 1 : Power Point du mode opératoire de l'outil TW.



OBJECTIF

Mode Opérateur **détaillé** pour créer une DCI et suivre les étapes dans l'outil TrackWise pour les personnes habilitées.



LE FLUX TRACKWISE



1. Cliquer sur « créer un nouveau dossier ».



2. S'assurer d'être dans le périmètre LFB / DCI.



3. Cliquer sur « information demande de changement ».

3



ASSIGNATION ETAPE 1



4. Avant de commencer à renseigner les champs, assigner le dossier à soi-même pour ne pas perdre la DCI dans le système et la retrouver plus facilement plus tard.

4



INFORMATION DEMANDE DE CHANGEMENT

Description du Changement



5. Ecrire l'intitulé de la DCI de façon claire et précise.
Elle doit être compréhensible par les autres services.
Si nécessaire, détailler l'intitulé du changement.



6. Si le changement concerne le système d'information (hormis les applications sur le périmètre de la production qui ne font pas partis du SI), sélectionner « oui » sinon « non ». Si oui, cliquer sur « rechercher » et sélectionner dans le menu déroulant l'application SI concernée. Ex : TW, Qualiac, LIMS..

LFB

INFORMATION DEMANDE DE CHANGEMENT



7. Les changements traités dans le flux de DCI au sein du LFB sont toujours permanents donc toujours sélectionner « oui » dans le menu déroulant.
Les cases date de fin de changement et le nombre de lots ne doivent pas être remplis.



8. Si la DCI en cours découle d'une déviation, bien indiquer le(s) dossier(s) associé(s).
Ex: Changement des joints (DCI en cours de création) suite à une action corrective liée à une déviation (dossier associé).

6

LFB

INFORMATION DEMANDE DE CHANGEMENT

Retour Etat Initial Possible

Entrez votre sélection ici

9. Indiquer si le retour à l'état initial est possible ou non.

Ex : Changement de fournisseur de matière première, le retour à l'état initial est possible tandis qu'un changement de centrifugeuse n'est pas possible.

Changement Associé

Entrez votre sélection ici

Editer Rechercher un élément similaire

10. Si la DCI en cours découle d'un autre changement, je précise le(s) dossier(s) associé(s) de la DCI.

Ex: Changement des joints (DCI en cours de création) suite à un changement de centrifugeuse (DCI associée, déjà créée dans TrackWise).

7

LFB

INFORMATION DEMANDE DE CHANGEMENT

Nom commercial du produit

BETAFACT
FACTANE
CLAIRYG

Valeurs sélectionnées:

<Aucun>

11. Sélectionner dans le menu déroulant, le(s) nom(s) commercial(aux) du produit impacté par le changement qui va suivre.

Familles Produits Fabriqués Impactées

ALBUMINE 20%
ALBUMINE 4% ET 5%
ALPHA 1 ANTITRYPSINE
ANTITHROMBINE III

Valeurs sélectionnées:

<Aucun>

Forme Produit

Entrez votre sélection ici

12. Sélectionner dans le menu déroulant, la forme du produit : liquide ou lyophilisée.

13. Sélectionner dans le menu déroulant, la famille du produits qui va être impactée. Surtout bien penser à indiquer la famille du produit quand le nom commercial ne peut être renseigné!

8

LFB

INFORMATIONS DEMANDE DE CHANGEMENT

Situation Future/Description du Changement [Ajouter]

Objectif du Changement et Raison du Choix Technique [Ajouter]

Situation et Paramètres Actuels/Historique [Ajouter]

Justification de l'Urgence [Ajouter]

32. Indiquer de façon détaillée, claire et précise la situation actuelle et future.

33. Indiquer l'objectif du changement ; l'amélioration qui va être faite suite au changement.

34. Indiquer pourquoi la DCI doit être traitée dans les meilleurs délais.

17

LFB

DESCRIPTION DU CHANGEMENT

Classification du Changement

Entrer votre sélection

Niveau 1: Impact Réglementaire et état qualifié

Niveau 2: Impact Réglementaire

Niveau 3: Impact état qualifié

Niveau 4: Changements Autres

Majeur

Modéré

Mineur

35. Préciser la classification du changement dans le menu déroulant.

Documents joints à la Description

Fichier

**36. Il faut joindre obligatoirement l'URS et parfois d'autres documents, si nécessaires, pour compléter la description.
Pour déposer les documents, cliquer sur « fichier ».**

18

LFB

ANALYSE D'IMPACT

Information Demande de Changement

Analyse de l'Impact

Traçabilité des activités

37. Une fois les informations sur la DCI renseignées, cliquer sur la case analyse d'impact. Pour renseigner les cases, vous devez vous servir de votre formulaire d'évaluation de DCI qui vous servira d'outil afin de compléter les cases suivantes :

Impact

Impact Etat (DME) ou AMM

Entrer votre sélection ici

Commentaire Impact Etat (DME) ou AMM

Ajouter

38. Sélectionner « oui » dans le menu déroulant s'il y a un impact Etat (DME) ou AMM.



L'IMPACT ETAT (DME) ou AMM est renseigné UNIQUEMENT par la DAR. Ne rien renseigner dans cette case.

19

LFB

ANALYSE D'IMPACT

Impact qualification/validation

Entrer votre sélection ici

Commentaire Impact Qualification Validation

Ajouter

39. Sélectionner « oui » dans le menu déroulant s'il y a un impact qualification/validation sinon « non ».

Si oui, détailler l'impact dans le commentaire, et déposer des documents en cliquant sur « ajouter » pour venir compléter l'analyse.

Impact autres services/sites

Entrer votre sélection ici

Commentaire Impact Autres Services/Sites

Ajouter

40. Sélectionner « oui » dans le menu déroulant s'il y a un impact dans les autres services/ sites sinon « non ».

Si oui, détailler l'impact dans le commentaire, et déposer des documents en cliquant sur « ajouter » pour venir compléter l'analyse.

20

LFB

SOUMETTRE A VALIDATION

Information Demande de Changement | Analyse de l'impact | Traçabilité des activités

Assignation

Assigné à

Rechercher

Avez-vous pensé à modifier le nom de la personne.

51. Une fois tout documenté, cliquer sur « information demande de changement ».

52. Pour que la DCI passe à l'étape 2, il faut l'assigner au responsable système en cliquant sur « rechercher » et indiquer le nom de la personne. La DCI doit être obligatoirement assignée, sinon, elle sera automatiquement annulée sous 10 jours.

<Nouveau Dossier>

Division / Type de Dossier: LFB / Demande de Changement Industriel

Sauvegarder | Sauvegarder + | Vérifier orthographe

53. Ne pas oublier de cliquer sur le bouton « sauvegarder » afin de conserver les données!

Annexe 2 : Besoin utilisateur de l'exemple

	Spécification des Besoins Utilisateur	Page 1/8	Référence documentaire : VP/NT/ES/0253 V1.0
Équipement : Lyophilisateurs SMH 1000 – Fibrinogène 1,5 g – Recette de lyophilisation n° 20			



Atelier MFP Trévisé 2

EXPRESSION DU BESOIN

Augmentation de taille de lyophilisation du Fibrinogène 1,5 g dans les SMH 1000 (COLUMBIA / DISCOVERY) de de 280 à 1680 flacons

Index

1.	Historique des modifications	2
2.	Contexte	2
3.	Description de l'équipement	2
	Brève description	2
	Localisation.....	3
	Fonction / Utilisation	4
4.	Abréviation et Définitions	4
5.	Expression des besoins utilisateur :	5
5.1.	Requis Généraux	5
5.2.	Nettoyage des lyophilisateurs	6
5.3.	Chargement des lyophilisateurs	6
5.4.	Lyophilisation des flacons.....	6
5.5.	Traçabilité – Process control.....	6
5.6.	Calibration – Qualification - Validation.....	6
5.7.	Services Techniques	7
5.8.	Informatique Industrielle.....	7
5.9.	Requis de Formation	7
5.10.	Requis Documentaire.....	7
5.11.	Références.....	7
6.	Visas.....	8

	Spécification des Besoins Utilisateur	Page 2/8	Référence documentaire : VP/NT/ES/0253 V1.0
Équipement : Lyophilisateurs SMH 1000 – Fibrinogène 1,5 g – Recette de lyophilisation n° 20			

1. Historique des modifications

Version	Modification(s)	Raison(s)
0.1	Aucune	Création le 17/02/2020
1.0	Aucune	Mise en signature le 02/03/2020

2. Contexte

Le projet « **LCAPFIBRI** » est un projet du plan stratégique du site de Lille qui s'inscrit dans le cadre des besoins croissants en Fibrinogène sur le site de Lille en termes de capacité.

Le projet vise en effet à disposer d'une **capacité de production pour l'atelier Trévisé 2** permettant de répondre au plan de charges 2020-2021.

Actuellement, la taille de lot de Fibrinogène 1,5g lyophilisé en SMH 1000 est comprise entre 533 et 588 flacons, répartis en 21 plateaux maximum, sur les étagères n°2 à 4.

Dans le cadre des nouvelles règles de validation des tailles de lots (18 VMP 012 V5.0), la validation couvre la taille de lot maximum à capacité maximum du lyophilisateur, et la taille de lot minimum, c'est-à-dire que l'objectif est de valider la lyophilisation de 280 à 1680 flacons.

Le périmètre des demandes de changement industriel (DCI 264697 et 272277) se limite à Trévisé 2 et aux activités de lyophilisation.

3. Description de l'équipement

Brève description

Le besoin consiste à :

- Valider de nouvelles tailles de lot de Fibrinogène lyophilisé en SMH 1000.
- Les lyophilisateurs SMH 1000 sont : Columbia (N° de système isolé B01), et Discovery (N° de système isolé B02).

	Spécification des Besoins Utilisateur	Page 3/8	Référence documentaire :
			VP/NT/ES/0253 V1.0
Équipement : Lyophilisateurs SMH 1000 – Fibrinogène 1,5 g – Recette de lyophilisation n° 20			

Localisation

Les lyophilisateurs sont déjà installés et utilisés dans le Local : B 9340 (GOBI) de l'atelier Trevisse 2.

Pays	France
Filiale	LFB Biomédicament
Site	Lille
Bâtiment	Trevisse 2
Secteur	Mise en forme Pharmaceutique
Local	Local : B 9340 (GOBI)

Caractéristiques techniques :

N° de système isolé	B 01 / B02
Date de mise en service	Nov-93
Local	Gobi (B9340)
Type de sonde produit	Lemo
Nom du flux laminaire	Colombar
Compteurs sous flux	Présent
Forme géométrique de la cuve	Cubique
Volume cuve (litres)	4 300
Dimension étagères (mm) x l (mm))	1 560 / 1 000
Nombre d'étagère techniquement disponible et utilisée en routine	6
Espacement Etagère (mm)	130
Surface par étagères (m2)	1,56
Surface étagères totale (m2)	9,36
Nombre plateaux max. par étagères	10
Nombre plateaux mini. par étagères	6
Nombre plateaux max.	60
Porte	Deux portes classe B
Type fermeture porte	Vérins
Type de joint	Torique et gonflable
Type de Piège	Intégré
Capacité piège (kg de glace)	200
Type de jauge basse pression	MKS
Type de sondes (verre/Inox)	verre
Vannes attenante à la cuve	Vannes à boisseau sphérique
Type de filtre	Pall SLK7002PFRP 0,2µm
Fréquence changement filtre gaz	1 fois par an
Stérilisation filtre gaz et WIT	2 fois par an
Système d'exploitation	Syrius+ DOS 6,22

	Spécification des Besoins Utilisateur	Page 4/8	Référence documentaire : VP/NT/ES/0253 V1.0
Équipement : Lyophilisateurs SMH 1000 – Fibrinogène 1,5 g – Recette de lyophilisation n° 20			

N° de système isolé	B 01 / B02
Système bouchage mise en mouvement des étagères (vis sans fin, vérin avec ou sans soufflet)	Vérin externe + deux colonnes interne sans soufflet
Position de la sonde de régulation T°C étagères	En sortie
Compensation de Pression à l'atmosphérique en congélation	Oui
Régulation Transition d'étape	Sonde produit (moyenne des 3 sondes)

Fonction / Utilisation

Les lyophilisateurs SMH 1000 sont actuellement validés pour lyophiliser le Fibrinogène 1,5 g en tailles 3 PI2, répartis entre 533 et 588 flacons, sur 21 plateaux maximum, sur les étagères n°2 à 4. Le cycle de lyophilisation pour le 8PI2 est exactement le même que le cycle utilisé actuellement pour le Fibrinogène 3PI2 (Recette N°20).

Les lyophilisateurs actuellement en exploitation pour la lyophilisation du Fibrinogène 1,5g sont :

- SMH1100 « ENDEAVOUR » (D73) en configuration « 1 à 3 PI2 congelés » et « 1 à 8 PI2 liquides ».
- SMH 1000 « COLUMBIA » (B01) et « DISCOVERY » (B02) en configuration « 1 à 3 PI2 congelés ».
- SMH700 « ENERGIA » (A89) et « BOURHANE » (A90) en configuration « 1 à 3 PI2 congelés ».

Les lyophilisateurs SMH 1000 doivent être utilisés conformément au mode opératoire 05102.

4. Abréviations et Définitions

L'ensemble des abréviations et définitions des termes utilisés dans ce document est définis dans le tableau 2 ci-dessous :

Abréviations	Définition
URS SBU	User Requirement Specification Spécification des Besoins des Utilisateurs
[M]	Mandatory (Signifie que ce requis doit être respecté).
[O]	Optional (Signifie que pour ce requis une autre solution peut-être mise en place).
[NA]	Non Applicable

	Spécification des Besoins Utilisateur	Page 5/8	Référence documentaire : VP/NT/ES/0253 V1.0
Équipement : Lyophilisateurs SMH 1000 – Fibrinogène 1,5 g – Recette de lyophilisation n° 20			

Abréviation	Définition
eDMS	Electronic Document Management System
DCI	Demande de Changement Industriel
DMOS	Descriptif des Modes Opérateurs de Soudage
MFP	Mise en Forme Pharmaceutique
PI	Produit Intermédiaire
PMS	Préparation Matériel Stérile
SI	Système isolé
QMOS	Qualification des Modes Opérateurs de Soudage

5. Expression des besoins utilisateur :

Dans le cadre du projet LCAPFIBRI, le but est d'augmenter la capacité de production du Fibrinogène dans l'atelier Trévis 2, ce besoin utilisateur est exprimé afin de répondre aux attentes de projet.

Dans le cadre du projet LCAPFIBRI et du plan de remédiation sur les lyophilisateurs, le besoin est de valider une taille de lot en Fibrinogène dans les SMH1000 plus importante et correspondant à 8 PI2.

Dans le cadre du plan de remédiation de lyophilisation (18 VMP 012 V 5.0), l'objectif est de validation une taille de lot inférieure à 280 flacons.

5.1. Requis Généraux

La qualification des lyophilisateurs doit être conforme : Cf. Stratégie de qualification Discovery et 18 VMP012 V 5.0.

Les lyophilisateurs doivent permettre de lyophiliser les lots de Fibrinogène 1,5g de façon reproductible, et d'obtenir des lots homogènes, conformes aux spécifications. La validation de la lyophilisation doit être conforme pour des tailles de lot comprises entre 280 et 1680 flacons.

	Spécification des Besoins Utilisateur	Page 6/8	Référence documentaire : VP/NT/ES/0253 V1.0
Équipement : Lyophilisateurs SMH 1000 – Fibrinogène 1,5 g – Recette de lyophilisation n° 20			

Les lyophilisateurs doivent permettre de lyophiliser les lots de Fibrinogène 1,5g de façon reproductible, et d'obtenir des lots homogènes, conformes aux spécifications. La validation de la lyophilisation doit être conforme pour des tailles de lot comprises entre 280 et 1680 flacons.

Les tailles de lot validées doivent être autorisées à l'AMM.

5.2. Nettoyage des lyophilisateurs

Non applicable car équipement en exploitation. Le nettoyage doit être réalisé conformément à la procédure 00021.

5.3. Chargement des lyophilisateurs

Non applicable car équipement en exploitation. Le chargement doit être réalisé conformément au mode opératoire 05101.

5.4. Lyophilisation des flacons

Non applicable car équipement en exploitation : la recette de lyophilisation n° 20 n'est pas modifiée (Formulaire n° 08740). Le lancement du cycle doit être réalisé conformément à la procédure 19073.

5.5. Traçabilité – Process control

Non applicable car équipement en exploitation, l'ensemble du procédé de lyophilisation doit être réalisé conformément aux dossiers de lot 434.0598, 434.0652, 434.0693 et 434.0242.

5.6. Calibration – Qualification - Validation

No.	Niveau	Description
5.7.1.	[M]	Qualification du lyophilisateur chargé à sa capacité maximum conforme.
5.7.2.	[M]	Validation de la lyophilisation du Fibrinogène 1,5g avec la recette n° 20, et le lyophilisateur chargé à sa capacité maximum conforme.
5.7.3.	[M]	Qualification du lyophilisateur avec une étagère chargée conforme.
5.7.4.	[M]	Validation de la lyophilisation du Fibrinogène 1,5g avec la recette n° 20, et avec une étagère chargée conforme.

	Spécification des Besoins Utilisateur	Page 7/8	Référence documentaire : VP/NT/ES/0253 V1.0
Équipement : Lyophilisateurs SMH 1000 – Fibrinogène 1,5 g – Recette de lyophilisation n° 20			

5.7. Services Techniques

Non applicable, car équipement actuellement en exploitation.

5.8. Informatique Industrielle

Non applicable, car équipement actuellement en exploitation.

5.9. Requis de Formation

No.	Niveau	Description
5.10.1.	[M]	Formation production

5.10. Requis Documentaire

No.	Niveau	Description
5.11.1.	[M]	Mode opératoire 05101 conforme à l'état validé
5.11.2.	[M]	Dossiers de lots 434.0598,434.0652, 434.0693 et 434.0242 conformes à l'état validé

5.11. Références

DCI 264697 et 272277

	Spécification des Besoins Utilisateur	Page 8/8	Référence documentaire : VP/NT/ES/0253 V1.0
Équipement : Lyophilisateurs SMH 1000 – Fibrinogène 1,5 g – Recette de lyophilisation n° 20			

6. Visas

Pour approbation de l'adéquation du besoin ci-dessus exprimé :

<u>Rédacteur :</u> [REDACTED] : Validation des procédés	<u>Date et Visa</u> Le 02/03/2020 [REDACTED]
<u>Rédacteur :</u> [REDACTED] Département Industrialisation Lille	<u>Date et Visa</u> Le 02/03/2020 [REDACTED]
<u>Vérificateur :</u> [REDACTED] – Validation des procédés	<u>Date et Visa</u> Le 02/03/2020 [REDACTED]
<u>Vérificateur :</u> [REDACTED] – Qualification des équipements	<u>Date et Visa</u> 02-03-2020 [REDACTED]
<u>Vérificateur :</u> [REDACTED] – Responsable Unité Répartition Trévisé 2	<u>Date et Visa</u> 02.03.2020 [REDACTED]
<u>Vérificateur :</u> [REDACTED] – Chef de Projet DIL	<u>Date et Visa</u> 02.03.2020 [REDACTED]
<u>Approbateur :</u> [REDACTED] – AQ Opérationnelle MFP	<u>Date et Visa</u> 04/03/20 [REDACTED]

Annexe 3 : Questionnaire d'impacts

Doc. N° : 04314	Type Document : N4-Formulaires et listes gérées	Document référence : 04286	Page : 3 / 18
Version : 12.0	Sous-type Doc : Formulaire hors Ligne – Off Line Form	Prochaine revue : 08-May-2023	Valable à partir du : 08-May-2020

LFB
Questionnaire d'étude d'impact - Changements Industriels



N° de la demande de Changement :

INTITULE DU CHANGEMENT :		DOCUMENT A JOINDRE EN VERSION SCANNEE A LA DEMANDE DE CHANGEMENT INDUSTRIEL. Ce document est une aide à l'évaluation des impacts d'une DCI								
		oui	non	Commentaires	Tâches pour mise en place	Tâches pour mise en exploitation	Surveillance	Responsable tâche	Délat	
1	Y a-t-il un Impact AMM ?	IMPACTS REGLEMENTAIRES (Eut - DME ou AMM) Un dossier de variation AMM France/Europe est-il nécessaire ? Si oui Pour quels produits ? Quel type de variation ? Un dossier de variation AMM à l'international est-il nécessaire ? Si oui Pour quels produits/quels pays ? Quel type de variation ?								
2	Y a-t-il un Impact à l'Etat des lieux avec demandes d'autorisation préalable ANSM (DME ou DMG) ?									
3	Le changement Impacte-t-il un engagement contractuel : TAF et/ou QUALITY AGREEMENT ? Cf. liste des engagements médicaux définis dans les Quality Agreement (1205)									
4	Y a-t-il un Impact mineur à rélat ?									

DIFFUSION	Type diffusion : Pour exploitation	Document confidentiel propriété exclusive du LFB
-----------	------------------------------------	---

N° de la demande de Changement :

Il b	IMPACTS QUALIFICATION	oui	non	Commentaires	Tâches pour mise en place	Tâches pour mise en exploitation	Surveillance	Responsable tâche	Déla
16	Le changement Impacte t-il un équipement critique (cf liste équipement critique : 10856) ?								
17	La qualification d'un équipement est-elle nécessaire ?								
18	La validation d'un système informatisé associé à l'équipement est-elle nécessaire ?								
19	La qualification d'un automate est-elle nécessaire ?								
20	La mise à jour du programme d'un automate est-elle nécessaire ?								
21	La qualification / validation de locaux, environnement est-elle nécessaire ?								
	Ce changement a-t-il un impact sur la classification du local(s) local(s) ?								
	Y a-t-il des modifications / suppressions de monitoring ?								
22	La qualification / validation de fluides est-elle nécessaire ?								
	L'Eau Purifiés ?								
	L'Eau Pour Préparation Injectable ?								
	La Vapeur Pure ?								
	L'Air Comprimé Process ?								
23	Le changement remet-il en cause les tamponsolutions ?								
	Leur préparation ?								
	Leur conditions de conservation ?								
	Leur mode d'introduction ?								
24	La qualification du transport est-elle nécessaire ?								

N° de la demande de Changement :

III	IMPACTS AUTRES SERVICES/ SITES	oui	non	Commentaires	Tâches pour mise en place	Tâches pour mise en exploitation	Surveillance	Responsable tâche	Déjà
25	Y a-t-il un impact sur un autre site ou d'autres services ? (ARRAS...)								
26	Si oui lequel ou lesquels ?								
IV	IMPACTS CONTRÔLE QUALITE	oui	non	Commentaires	Tâches pour mise en place	Tâches pour mise en exploitation	Surveillance	Responsable tâche	Déjà
27	Y a-t-il suppression de contrôle(s) ?								
28	Y a-t-il ajout de contrôles ?								
29	La technique de prélèvement est elle connue et utilisée dans le secteur ?								
30	Y a-t-il modification des limites d'alerte ?								
31	Y a-t-il impact sur le seuil de détection ?								
32	Y a-t-il impact sur échantillonnage PF ?								
33	Y a-t-il un impact sur la stabilité d'un produit ?								
34	Y a-t-il un impact sur les études de stabilité en cours et celles prévues ?								
35	Stagit-il d'une mise à jour de la PH Eu ?								

N° de la demande de Changement :

V	IMPACTS SUR LES EQUIPEMENTS / LOCAUX / ENVIRONNEMENT ZAC UTILITES/MAINTENANCE	oui	non	Commentaires	Tâches pour mise en place	Tâches pour mise en exploitation	Surveillance	Responsable tâche	Déla
36	le changement peut-il se faire dans la configuration actuelle, en terme de locaux / équipement / environnement (ZAC) ?								
37	Y a-t-il un impact sur une zone de stockage ?			Si non quels travaux nécessitent-ils ?					
38	Ce changement a-t-il un impact sur le nettoyage ?								
39	L'organisation ? La fréquence de nettoyage ? Le personnel ?								
40	Ce changement a-t-il un impact sur un équipement existant ?								
41	Est-ce un nouvel équipement ?								
	Remplace-t-il un équipement existant avec les mêmes fonctionnalités ?								
	Y a-t-il un impact en amont et en aval du procédé ?								
	Changement de flux, procédés ?								
42	Ce changement a-t-il un impact sur les programmes de maintenance en cours ? (si oui préciser)								
	Nécessite-t-il la mise à jour des plans de maintenance ?								
43	Ce changement a-t-il un impact sur les programmes de maintenance préventives ?								
	Si oui, est-il repris en qualification ?								
44	Le changement a-t-il un impact sur la métrologie des chaînes de mesure ?								
	Si oui est-il nécessaire de la réaliser avant le changement ?								
	Si oui, est-elle reprise en qualification ?								

N° de la demande de Changement :

VI	IMPACT DOCUMENTAIRE	oui	non	Commentaires	Tâches pour mise en place	Tâches pour mise en exploitation	Surveillance	Responsable tâche	Délaï
44	Dossier(s) maître(s) de fabrication - instruction de fabrication Dossier(s) de fabrication Check-list(s) de revue de dossier Spécifications officielles Plan(s) d'échantillonnage et spécifications internes Plan(s) de contrôle Liste des articles agréés Modèle(s) opératoire(s) Instruction de conditionnement Cahier(s) de conditionnement Plan(s) technique(s) PID ou plan(s) de l'état Cahier des charges Liste de recettes (Autoclave, Laveur, Automate) Autres								
45	La création ou la modification de procédures opératoires standardisées sont-ils repris en qualification ?								
	Si oui, lequel ou lesquels ?								

N° de la demande de Changement :

VII a	IMPACT PERSONNEL (formation/hygiène/sécurité)	oui	non	Commentaires	Tâches pour mise en place	Tâches pour mise en exploitation	Surveillance	Responsable tâche	Déla
46	Ce changement nécessite-t-il :								
	Une information du personnel ?								
	Une formation du personnel ?								
	Une habilitation/rehabilitation du personnel ?								
	Une révision d'un module de formation ?								
47	La formation des opératrices et opérateurs est-elle reprise en qualification ?								
	Si oui, quelle est l'exigence demandée ?								
VII b	IMPACT SSE (Hygiène/Sécurité/Environnement)	oui	non	Commentaires	Tâches pour mise en place	Tâches pour mise en exploitation	Surveillance	Responsable tâche	Déla
48	Ce changement a-t-il un impact du point de vue SSE ?								
	sur la sécurité des utilisateurs ?								
	nécessite-t-il des protections spécifiques pour le personnel ?								
	des mesures de sécurité ?								
	sur les flux déchets ou leur traitement ?								
	sur les modalités de lutte contre les nuisibles ?								
	au niveau des rejets d'effluents								

N° de la demande de Changement :

VIII	IMPACTS ORGANISATION LOGISTIQUES	ou	non	Commentaires	Tâches pour mise en place	Tâches pour mise en exploitation	Surveillance	Responsable tâche	Déai
45	Un produit ou article va-t-il en remplacer un autre ? Totalment ou partiellement ? Si oui devenir du produit ou article remplacé ?								
50	Ce changement peut-il impacter les stocks et les approvisionnements matières premières?								
51	Ce changement peut-il impacter les stocks de produits finis (délais de libération) ?								
52	Ce changement impacte-t-il les transports, les transferts, les conditions de livraison?								
53	Ce changement affecte-t-il les conditions de libérations ?								
IX	IMPACTS SUR LES SYSTEMES D'INFORMATION	ou	non	Commentaires	Tâches pour mise en place	Tâches pour mise en exploitation	Surveillance	Responsable tâche	Déai
54	Ce changement nécessite-t-il la création ou la mise à jour de données informatiques ? dans Cosalin dans Qualiac? dans le LIMS ? dans Flexnet ? Autre ? (préciser)								
X	IMPACTS FOURNISSEURS OU SOUS-TRAITANTS	ou	non	Commentaires	Tâches pour mise en place	Tâches pour mise en exploitation	Surveillance	Responsable tâche	Déai
55	Ce changement nécessite-t-il un agrément article/fournisseur/ces d'emploi ?								
56	Ce changement a-t-il un impact sur une sous-traitance ?								
XI	IMPACTS EXTERIEURS	ou	non	Commentaires	Tâches pour mise en place	Tâches pour mise en exploitation	Surveillance	Responsable tâche	Déai
57	Le changement impacte-t-il des opérations sous-traitées à LFB BM ? Faut-il informer le donneur d'ordre ? Doit-on demander l'autorisation du donneur d'ordre ?								
58	Le changement impacte-t-il des Mailes, LFB Biotech, des clients ? Faut-il les informer ?								

ANALYSE D'IMPACTS : CHANGEMENT SECTEUR PLASMA - CHECK LIST PLASMA										
		<input type="checkbox"/> Nouveau origine de plasma <input type="checkbox"/> Nouveau fournisseur/Organisation <input type="checkbox"/> Nouveau centre de collecte/préparation		<input type="checkbox"/> Nouveau centre de stockage + transport Autre : _____		SECTEUR RESPONSABLE		TYPE D'ACTION DANS TW		
		oui		non				Responsable tâche		Délai
A IMPACT REGLEMENTAIRE										
Mise à jour du Quality Agreement (list of specification)						Règlementaire plasma		Mise en Place		
Autorisation d'importation (DAI)						Règlementaire plasma		MEE		
Demande à TANSIM						Règlementaire plasma		MEE		
Dépôt de la mise à jour du PMF						Règlementaire plasma		MEE		
B IMPACT SYSTEMES INFORMATIQUES										
QUALILAC										
Création/modification compte fournisseur (WFF)						Achets plasma		MEE		
Création/modification code article plasma (WFA)						Acceptation Plasma		MEE		
Création/modification code article OF décongélation (WFA)						Purification Supply Chain		MEE		
FLENET Paramétrage										
Création/modification code centre						Acceptation Plasma		MEE		
Création/modification code article						Acceptation Plasma		MEE		
Création/modification groupe qualité						Acceptation Plasma		MEE		
AUTRES										
Création ou modification d'une grille de lecture / Test sample						Acceptation Plasma		MEE		
Essai de lecture des codes barres - chaîne de paramétrage / Test sample						Logistique Plasma		MEE		
SI RFID : Test sample (puce poché/puce carton)						Logistique Plasma		MEE		
Paramétrage des DMU et tare associée						Acceptation Plasma		MEE		

N° de la demande de Changement :

IMPACT DOCUMENTAIRE		oui	non	Responsable tâche	Délai
Mise à jour de la liste de codes médiateurs et des Libellés Qualité (09140)				Mise en Place	
Mise à jour de la procédure rigle de gestion du plasma import				MEE	
Mise à jour mode opératoire labo plasma (04028 ...)				MEE	
Mise à jour des SI plasma (08005 ; 08006) et CIC Plasma (08038)				MEE	
Mise à jour de mode opératoire Magasin (07836 ...)				MEE	
Rapport d'audit qualité du centre				MEE	
D IMPACT ORGANISATION / LOGISTIQUE		oui	non	Responsable tâche	Délai
Nécessité de la Qualification du Transport				Validation transport	

SURVEILLANCE		oui	non	Commentaires	Responsable tâche	Délai
63	Le changement nécessite-t-il une vérification de son efficacité dans le temps (confortant la réussite du changement) ?					
64	Quels sont les critères de performances attendus ?					

Commentaires :		DATE
<p>RÉDIGER PAR :</p> <p>Lister les différents participants à cette étude d'impact Nom /Prénom/ Fonction :</p> <p>Responsable du changement :</p> <p>Autres participants à l'étude d'impacts :</p>	<p>Visa ou signature électronique dans TW :</p>	

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2020/2021

Nom : VIGNALI
Prénom : Sophie

Titre de la thèse : Changements industriels, présentation du flux et amélioration dans un laboratoire pharmaceutique fabricant des médicaments dérivés du sang

Mots-clés : Changement Industriel, Qualité, Bonnes Pratiques de Fabrication, Lyophilisation, Exigences réglementaires, 5M, Médicament dérivés du sang

Résumé :

Les changements industriels

Les médicaments dérivés du sang sont une catégorie de médicament devant respecter les bonnes pratiques de fabrication, ainsi que les annexes associées à leurs caractéristiques de fabrication mais également de par leur nature biologique. Ainsi, dès lors qu'un fabricant veut changer une étape de fabrication, une partie de son atelier ou encore un équipement de production, il devra tracer l'intégralité des modifications qui auront un impact sur la qualité de son produit. Pour cela, il utilisera un outil qualité, appelé changement industriel. Un outil qualité mal utilisé est un frein à l'amélioration continue. Il faut donc veiller à l'optimiser au cours de sa vie. Un système trop libre engendrera une obstruction d'un flux, aliénant toute forme d'amélioration. A l'inverse un système trop obtus freinera l'entrée dans le flux et donc la mise en place de modifications essentielles au développement de l'entreprise. C'est dans ce contexte général que s'inscrit ce travail en proposant la description d'un flux de changement et de son amélioration au sein d'une entreprise fabricant des médicaments dérivés du sang. L'objectif est de proposer des solutions pratiques portant sur l'amélioration continue d'un flux de changement industriel.

Membres du jury :

Président : Dr. KARROUT Youness, Maitre de Conférences – Laboratoire de Pharmacotechnie Industrielle – Faculté de pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : KARROUT Youness, Maitre de Conférences – Laboratoire de Pharmacotechnie Industrielle – Faculté de pharmacie de Lille

Assesseur(s) : Dr. TAGZIRT Madjid, Maitre de conférences – Laboratoire d'Hématologie – Faculté de pharmacie de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Dr. BOUREY Julie – Responsable support et amélioration Trévisse 2