

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenu publiquement le 19 décembre 2024

Par Monsieur William Kieken

**La mise en place du dossier de lot électronique dans une usine pharmaceutique en
construction**

Membres du jury :

Président : Madame Florence SIEPMANN, Professeur des Universités – Université de Lille,
UFR3S, Pharmacie.

Directeur de thèse : Monsieur Youness KARROUT, Maître de Conférence des Universités –
Université de Lille, UFR3S, Pharmacie.

Membre extérieur : Madame Manon QUEVAL, Pharmacien, adjointe au responsable
Assurance Qualité Opérationnelle, LFB Arras.

Faculté de Pharmacie de Lille**3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille****03 20 96 40 40****<https://pharmacie.univ-lille.fr>****Université de Lille**

Président

Premier Vice-président

Vice-présidente Formation

Vice-président Recherche

Vice-présidente Réseaux internationaux et européens

Vice-président Ressources humaines

Directrice Générale des Services

Régis BORDET

Etienne PEYRAT

Christel BEAUCOURT

Olivier COLOT

Kathleen O'CONNOR

Jérôme FONCEL

Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen

Premier Vice-Doyen

Vice-Doyen Recherche

Vice-Doyen Finances et Patrimoine

Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires

Vice-Doyen RH, SI et Qualité

Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie

Vice-Doyen Territoires-Partenariats

Vice-Doyenne Vie de Campus

Vice-Doyen International et Communication

Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX

Guillaume PENEL

Éric BOULANGER

Damien CUNY

Sébastien D'HARANCY

Hervé HUBERT

Caroline LANIER

Thomas MORGENROTH

Claire PINÇON

Vincent SOBANSKI

Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen

Premier Assesseur et Assesseur en charge des études

Assesseur aux Ressources et Personnels

Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement

Assesseur à la Vie de la Faculté

Responsable des Services

Représentant étudiant

Delphine ALLORGE

Benjamin BERTIN

Stéphanie DELBAERE

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA

Cyrille PORTA

Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86

M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87

Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86

Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI	Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26

Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86

Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

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

Je dédie cette thèse...

Aux membres de mon jury,

Madame le Docteur Florence Siepmann,

Merci d'avoir accepté de présider ce jury de thèse. Je vous remercie également pour l'ensemble des enseignements dispensés au cours de mon Master 2 et de l'ensemble de mes études. Je vous témoigne ma plus profonde gratitude.

Monsieur le Docteur Youness Karrout,

Merci pour votre accompagnement et votre disponibilité tout au long de ce travail, vos conseils m'ont été très précieux.

Madame le Docteur Manon Queval,

Ma directrice de thèse, merci pour ton accompagnement constant, ton attention et ton soutien lors de chacune des tâches qui m'ont été confiées au sein du LFB. Je te remercie tout particulièrement pour les temps d'échanges et ton partage d'expériences.

Monsieur Jérôme Valembois,

Mon maître de stage puis maître d'alternance qui n'a jamais cessé de croire en moi jusqu'à présent. Merci d'avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui, j'ai beaucoup appris et grandi grâce à toi.

À tous mes collègues du service Assurance Qualité Opérationnelle au sein du LFB d'Arras.

À ma famille,

À mes amis,

Vous avez toujours été à mes côtés pour me soutenir durant toutes ces années de travail, dans les bons comme les mauvais moments. Merci d'avoir su me donner du courage pour avancer jusqu'ici, et surtout pour continuer à avancer vers de nouveaux projets.

Table des matières

Liste des abréviations	22
Introduction	23
Partie I – Le dossier de lot, outil de production et de traçabilité du médicament	25
1. Introduction.....	25
2. Définitions liées au dossier de lot.....	25
2.1. Le dossier de fabrication.....	26
2.2. Le dossier de conditionnement.....	27
2.3. Annexes liées au dossier de lot.....	28
3. Remplissage du dossier de lot.....	30
3.1. L'intégrité des données avec l'approche ALCOA.....	31
3.2. La traçabilité et l'audit trail.....	33
4. Certification par la personne qualifiée et libération du lot.....	34
4.1. Principes et objectifs de la libération du lot.....	34
4.2. La libération par la personne qualifiée.....	34
4.3. La confirmation de lot.....	35
4.4. La certification du lot.....	36
5. Archivage du dossier de lot.....	36
Partie II – Le dossier de lot électronique : enjeux qualités, avantages et risques associés	38
1. Introduction.....	38
2. Qu'est-ce qu'un dossier de lot électronique ?.....	38
2.1. Définition du dossier de lot électronique.....	38
2.2. Manufacturing Execution System.....	39
2.3. Les systèmes informatiques gravitant autour du MES.....	39
3. Pourquoi digitaliser le dossier de lot ?.....	41
3.1. Les problématiques du format papier.....	41
3.2. Avantages réglementaires : l'intégrité des données via la DATA integrity.....	42
3.3. Avantages qualité.....	43
3.4. Avantages production.....	45
3.5. Avantages financiers.....	46
PARTIE 3 – La mise en place du dossier de lot électronique au sein du plus grand chantier pharmaceutique de France : le site du LFB d'Arras	48
1. Introduction.....	48
1.1. Le LFB : une place particulière en France.....	48
1.2. Organisation du site d'Arras.....	48
2. Contexte et objectifs du projet.....	50
2.1. L'importance de l'implémentation d'un système EBR pour la gestion des dossiers de lot.....	50
2.2. Objectifs de la mise en place d'un EBR.....	50
3. Périmètre du projet.....	51
3.1. Produits et lignes de production concernés.....	51

3.2.	Limites de l'implémentation	51
4.	Exigences réglementaires normatives	52
4.1.	Exigences GMP et norme 21 CFR Part 11	52
4.2.	Spécifications Utilisateur (URS)	52
4.3.	Validation et qualification	53
5.	Conception et architecture du système EBR	53
5.1.	Analyse des processus de production.....	53
5.2.	Architecture du système EBR	54
5.3.	Sécurité et intégrité des données	55
6.	Développement et paramétrage du système	55
6.1.	Configuration du système EBR	55
6.2.	Automatisation des équipements et interface	56
6.3.	Plan de gestions des non-conformités et déviations.....	56
7.	Tests, validation et qualification du système	57
7.1.	Stratégie de test	57
7.2.	Validation des données	57
7.3.	Qualification de la performance.....	58
8.	Formation et documentation.....	58
8.1.	Formation du personnel.....	58
8.2.	Documentation du système	59
9.	Mise en œuvre et suivi du système	60
9.1.	Déploiement du système	60
9.2.	Gestion de la maintenance et des mises à jour	60
9.3.	Suivi de la performance (KPI)	61
	Partie IV – Particularité du site du LFB d'Arras : la création de la checklist de revue exhaustive de dossier de lot pour la fabrication des lots de PPQ.	62
	Introduction.....	62
1.	Elaboration de la checklist.....	62
1.1.	Lecture des EBRs.....	62
1.2.	Compilation des informations de production.	62
1.3.	Vérification des CPP	63
1.4.	Revue des responsabilités Production / AQ.....	63
2.	Intégration de la checklist dans la GED	63
2.1.	Revue de la checklist par les parties prenantes.....	64
2.2.	Remplissage du formulaire de mise sous GED.	64
2.3.	Approbation de la checklist et mise en application.	65
	Conclusions et perspectives.....	65

Tables des illustrations

Figure 1 : Répartition des activités de production du site LFB Arras	49
Figure 2 : Répartition des ateliers de production du site d'Arras	49
Figure 3 : SWOT Dossier de lot électronique	65

Liste des abréviations

AMM = Autorisation de mise sur le marché
ANSM = Agence National de Sécurité du médicament et des produits de santé
AQ OP = Assurance Qualité Opérationnelle
BPF = Bonnes pratiques de fabrication
BPD = Bonnes pratiques documentaire
CAPA = Corrective Action Preventive Action
CPP = Critical Process Parameter
DCI = Demande de changement industriel
DIT = Demande d'Intervention Technique
DL = Dossier de lot
DLE = Dossier de lot électronique
EBR = Electronic Batch Record
EMA = European Medicines Agency
EMS = Environnemental Monitoring System
ER = Engineering Run
ERP = Enterprise Resource Planning
FDA = Food And Drug Administration
GED = Gestion électronique des documents
GMAO = Gestion de la Maintenance Assistée par Ordinateur
GMP = Good Manufacturing Practice
HSE = Hygiene Sécurité Environnement
IG = Immunoglobuline
IHM = Interface Homme Machine
IPC = In Process Control
LFB = Laboratoire Français de Fractionnement et de Biotechnologies
LIMS = Laboratory Information Management System
MBR = Master Batch Record
MES = Manufacturing Execution System
MPP = Manager Proximité de Production
MPVP = Matière Première Vrac Purifiée
OF = Ordre de fabrication
QP = Qualification de performance OU Qualified Person
PPQ = Process Performance Qualification
PF = Produit Fini
PV = Produit Vrac
REP = Responsable d'Equipe de Production
R+2 = Fill & Finish (Répartition et conditionnement)
R+4 = Bulk (Purification)
R+6 = Central de pesée
SCC = Supervisory Control and Data Acquisition
ZAC = Zone à Atmosphère Contrôlé

Introduction

Dans un contexte où les exigences en matière de qualité, de traçabilité et de conformité réglementaire se renforcent constamment, l'industrie pharmaceutique se voit poussée à moderniser ses procédés. La transformation numérique des usines pharmaceutiques devient ainsi un levier stratégique essentiel pour répondre aux attentes des autorités de santé, des partenaires commerciaux et, bien sûr, des patients. Dans cette optique, le dossier de lot électronique (ou Electronic Batch Record, EBR) représente une avancée majeure : il permet d'automatiser la collecte et le suivi des données de production en temps réel, tout en garantissant une plus grande précision et une fiabilité accrue des informations tout au long du cycle de vie d'un lot.

Le dossier de lot électronique remplace le traditionnel dossier papier en centralisant et sécurisant chaque étape du processus de production, depuis le lancement de la fabrication jusqu'à la libération finale des produits. Cette digitalisation apporte des bénéfices concrets et significatifs : elle facilite la conformité aux normes strictes de l'industrie pharmaceutique, réduit les risques d'erreurs humaines, optimise les processus de vérification et renforce l'efficacité opérationnelle grâce à une visibilité accrue des données.

Néanmoins, l'implémentation de cet outil dans une usine pharmaceutique en construction s'accompagne de défis spécifiques, qu'ils soient techniques, organisationnels ou réglementaires.

Dans cette thèse, nous allons prendre l'exemple de la mise en place du dossier de lot électronique dans une usine pharmaceutique en construction depuis 2016 : le LFB (Laboratoire Français de fractionnement et de biotechnologies) d'Arras, usine ayant le monopole français dans la production de médicaments dérivés du sang.

Partie I – Le dossier de lot, outil de production et de traçabilité du médicament

1. Introduction.

Afin d'appréhender la mise en place d'un dossier de lot électronique, il est nécessaire de définir celui-ci d'une manière générale et de revenir sur sa forme originelle qu'est le dossier de lot papier. Cette première partie vise donc à le contextualiser et à expliquer son importance au sein d'une production pharmaceutique.

Il s'agira tout d'abord de définir le dossier de lot et les termes associés à ce dernier. Et enfin, toutes les étapes du cycle de vie du dossier de lot seront détaillées : remplissage, revue, certification puis libération par la personne qualifiée et archivage.

2. Définitions liées au dossier de lot.

Définition : Un dossier de lot est un document essentiel qui enregistre toutes les informations et données relatives à la production et au contrôle de qualité d'un lot spécifique d'un produit pharmaceutique.

Le dossier de lot est indispensable pour assurer la traçabilité, la conformité aux procédures établies et la vérifiabilité des produits pharmaceutiques, garantissant ainsi leur qualité et leur sécurité. Voici les principales fonctions de ce dossier :

1. Assurer la Traçabilité

Le dossier de lot fournit une documentation détaillée de chaque étape du processus de fabrication, permettant de tracer l'historique complet du lot. Cela inclut, entre autres, les matières premières utilisées, les équipements, le personnel acteur des opérations, les conditions de fabrication et de conditionnement, et les résultats de contrôle qualité. Cette traçabilité est essentielle pour identifier l'origine des problèmes en cas de déviations ou de rappels de produits.

2. Conformité Réglementaire

Les autorités réglementaires, telles que la FDA et l'EMA, exigent des dossiers de lot complets et précis pour s'assurer que les produits sont fabriqués selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF/GMP). Ces dossiers doivent démontrer que chaque lot a été produit conformément aux spécifications approuvées et aux réglementations en vigueur.

3. Assurer la Qualité du Produit

Le dossier de lot comprend des résultats de tests et des contrôles qualité effectués pendant (In Process Control) et sur le produit fini. Cela garantit que le produit final répond aux critères de qualité spécifiés et que les déviations sont correctement documentées et traitées.

4. Gestion des Déviations et Actions Correctives

En cas de déviations par rapport aux procédures standardisées, le dossier de lot enregistre les détails de ces incidents et les actions correctives prises. Cela permet une analyse approfondie pour prévenir la récurrence des problèmes et pour améliorer continuellement les processus de fabrication.

5. Inspections et Audits

Les dossiers de lot sont présentés lors des inspections et audits aux autorités réglementaires. Un dossier de lot bien tenu et complet permet de démontrer la conformité aux BPF et aux exigences spécifiques du produit.

2.1. [Le dossier de fabrication.](#)

Un dossier de fabrication du lot doit être constitué pour chaque lot fabriqué. Il doit être basé sur les éléments correspondants de la formule de fabrication et des instructions de fabrication approuvées. Il doit contenir les informations suivantes (1) :

a) Le nom et le numéro de lot du produit

b) Les dates et heures de début, de chaque étape intermédiaire importante et de la fin de la production

c) Les initiales de(s) l'opérateur(s) réalisant les étapes critiques de la fabrication et, le cas échéant, de toute personne ayant vérifiée ces opérations

d) Le numéro de lot et/ou le numéro d'analyse, les quantités de chaque matière première réellement pesée (y compris le numéro de lot et la quantité de tout produit récupéré ou retraité qui a été ajouté)

e) Toute opération de fabrication ou tout événement d'importance et les principaux équipements utilisés

f) Un relevé des contrôles en cours de fabrication, les initiales de(s) la personne(s) les

ayant réalisés et les résultats obtenus

g) Le rendement obtenu à différentes étapes intermédiaires clé de la fabrication

h) Des notes détaillées portant sur tout problème particulier, même de détail et une autorisation signée pour chaque déviation à la formule et aux instructions de fabrication

i) L'approbation par la personne responsable des opérations de fabrication

2.2. Le dossier de conditionnement.

D'après les bonnes pratiques de fabrication, un dossier de conditionnement du lot doit être constitué pour chaque lot ou partie de lot conditionné. Il doit se baser sur les éléments correspondants des instructions de conditionnement. Il doit contenir les informations suivantes (2) :

a) Le nom et le numéro de lot du produit ;

b) Les dates et heures des opérations de conditionnement ;

c) L'identification (initiales) de(s) l'opérateur(s) réalisant les étapes critiques du conditionnement et, le cas échéant, le nom de toute personne ayant vérifiée ces opérations ;

d) Les enregistrements des vérifications portant sur l'identité et la conformité aux instructions de conditionnement, y compris les résultats des contrôles en cours de conditionnement ;

e) Les informations sur les opérations de conditionnement réalisées, y compris les références aux équipements et aux lignes de conditionnement utilisées ;

f) Si possible, des échantillons des articles de conditionnement imprimés, y compris les modèles des codes de lot, des dates de péremption et de toute surimpression ;

g) Des notes détaillées portant sur tout problème particulier ou évènement inhabituel, avec une autorisation signée pour chaque déviation aux instructions de conditionnement ;

h) Les quantités et le numéro de référence ou marque d'identification de tous les articles de conditionnement imprimés ainsi que des produits vrac fournis, utilisés, détruits ou retournés en stock et les quantités de produit obtenu, avec le bilan comparatif. Lorsque des systèmes de contrôles électroniques robustes sont en place durant le conditionnement, il peut être justifié de ne pas inclure cette information ;

i) L'approbation par la personne responsable des opérations de conditionnement.

2.3. Annexes liées au dossier de lot.

Les annexes incluses dans le dossier de lot pharmaceutique couvrent une variété de documents et de certificats qui assurent la conformité, la traçabilité et la qualité du produit pharmaceutique :

1. Certificat de conformité

Attestation que le lot répond aux spécifications définies et aux normes réglementaires.

2. Rapport d'analyse (Certificate of Analysis, CoA)

Résultats des tests de contrôle de qualité réalisés sur le lot, incluant les analyses chimiques, physiques et microbiologiques.

3. Dossier de fabrication (Batch Manufacturing Record, BMR)

Documentation complète des étapes de fabrication du lot, y compris les méthodes utilisées, les équipements et les conditions de production à opérer.

4. Fiche de production (Batch Production Record, BPR)

Informations spécifiques au lot, telles que les quantités de matières premières utilisées, les numéros de lot des ingrédients, les équipements et les paramètres de production.

5. Certificats de conformité des matières premières

Certificats de qualité et de conformité pour chaque matière première et composant utilisé dans la fabrication du lot.

6. Dossier de validation

Documents détaillant les validations des procédés, des équipements et des méthodes utilisés dans la production, assurant leur adéquation et leur fiabilité.

7. Étiquettes de lot

Exemples des étiquettes apposées sur les contenants du produit fini ou les

échantillons destinés au contrôle qualité, mentionnant les informations requises comme le numéro de lot, la date de prélèvement ou de fabrication et la date de péremption.

8. Procédures de nettoyage

Protocoles détaillant les méthodes de nettoyage des équipements et des installations pour éviter toute contamination croisée.

9. Certificats de stérilité

Documentation attestant que le produit est exempt de contaminants microbiens.

10. Rapports de stabilité

Données sur la stabilité du produit au fil du temps, montrant qu'il reste conforme aux spécifications pendant sa durée de conservation.

11. Documents de déviation

Enregistrements de toute déviation par rapport aux procédures standard, avec les actions correctives et préventives mises en place.

12. Procédures de contrôle et instructions de test

Documentation des méthodes de contrôle de qualité et des tests effectués tout au long du processus de fabrication.

13. Journal des événements critiques

Enregistrements des événements critiques survenus pendant la production, tels que les interruptions de production, les pannes d'équipement, ou les interventions de maintenance.

14. Rapports d'audit interne

Résultats des audits internes réalisés pour vérifier la conformité aux bonnes pratiques de fabrication (BPF/GMP).

15. Données environnementales

Informations sur les conditions environnementales dans les zones de production, telles que la température, l'humidité et les niveaux de particules.

16. Rapports de réclamation de produit

Documentation de toute réclamation reçue concernant le produit et les enquêtes menées pour y répondre.

Ces annexes sont essentielles pour garantir que le produit pharmaceutique est fabriqué selon les normes de qualité requises et pour permettre une traçabilité complète en cas de besoin. Elles sont également utilisées pour démontrer la conformité aux exigences réglementaires et aux bonnes pratiques de fabrication.

3. Remplissage du dossier de lot

Selon les BPF, « une bonne documentation constitue un élément essentiel du système d'assurance de la qualité et est primordiale pour assurer la conformité des opérations aux exigences BPF. Les différents types de documents et supports doivent tous être définis au sein du système de gestion de la qualité du fabricant. La documentation peut exister sous des formes variées, incluant les supports papier, électroniques ou photographiques. L'objectif principal du système documentaire utilisé doit être d'établir, de contrôler, de surveiller et d'enregistrer toutes les activités qui influent directement ou indirectement, sur tous les aspects de la qualité des médicaments. Le système de gestion de la qualité doit comporter des instructions suffisamment détaillées pour faciliter la compréhension partagée des exigences en complément d'un enregistrement suffisant des différents processus et l'évaluation de toute observation afin de pouvoir démontrer la mise en œuvre des différentes exigences au cours du temps. Deux principaux types de documents sont utilisés pour gérer et enregistrer la conformité aux BPF : les instructions et les enregistrements / rapports. L'application de bonnes pratiques documentaires appropriée doit être mise en œuvre en fonction du type de document. Des contrôles appropriés doivent être mis en œuvre pour garantir la précision, l'intégrité, la disponibilité et la lisibilité des documents. Les instructions ne doivent pas comporter d'erreur, et doivent être disponibles par écrit. Le terme « écrit » signifie que ces documents doivent être enregistrés ou présentés sur un support à partir duquel les données peuvent être restituées sous une forme directement lisible. » (3)

3.1. L'intégrité des données avec l'approche ALCOA.

Afin de garantir l'intégrité des données, les données papier, enregistrements électroniques et hybrides doivent répondre au concept ALCOA++ durant tout le cycle de vie de la donnée.

« Le sigle ALCOA++ est défini par :

- **Attribuable**

Il doit être possible de pouvoir identifier qui a réalisé l'activité renseignée. Cela permet de démontrer que l'activité a été réalisée par une personne formée et qualifiée. Cela est valable également pour les corrections, suppressions et changements réalisés sur une donnée préalablement enregistrée.

- **Lisible**

Tous les enregistrements doivent être lisibles afin de pouvoir être utiles.

Ceci s'applique à toutes les informations y compris les enregistrements ou entrées originaux où la nature « dynamique » des données électroniques (la capacité de rechercher, interroger, observer une tendance, etc.) est importante. Et ce, tant pour le contenu que pour la signification de l'enregistrement.

La capacité d'interagir avec les données en utilisant une application appropriée est importante pour la disponibilité de l'enregistrement.

- **Contemporain**

Les preuves des actions, événements ou décisions doivent être renseignées dès qu'elles ont eu lieu. Cette documentation peut servir d'attestation précise de ce qui a été fait, ou de ce qui a été décidé et pourquoi, c'est-à-dire tracer ce qui a influencé la décision à ce moment donné.

- **Original**

L'enregistrement original peut être décrit comme la première capture des informations, qu'elles soient enregistrées sur papier ou électroniquement.

Les informations capturées à l'origine dans un état dynamique doivent rester disponibles dans cet état.

- **exActe**

De nombreux éléments du système de gestion qualité permettent d'assurer que les résultats et enregistrements sont exacts. Cela comprend :

- Des facteurs liés à l'équipement tels que la qualification, l'étalonnage, la calibration, la maintenance et la validation informatique.
- Des politiques et des procédures pour contrôler les actions et les comportements, y compris les procédures d'examen des données pour vérifier le respect des exigences procédurales.
- La gestion des déviations, y compris l'analyse des causes racines, évaluations d'impact et CAPA.
- Un personnel formé et qualifié qui comprend l'importance de suivre les procédures établies et documenter leurs actions et décisions.

Ensemble, ces éléments visent à assurer l'exactitude des informations, y compris des données scientifiques, utilisées pour décisions critiques sur la qualité des produits.

- **+ Complète**

Toutes les informations qui seraient essentielles pour recréer un événement sont importantes pour comprendre l'événement. Le niveau de détail requis pour qu'une série d'informations soit considérée complète dépend de la criticité de l'information. Un enregistrement complet des données générées électroniquement inclut les métadonnées pertinentes.

- **+ Cohérente**

De bonnes pratiques de documentation doivent être appliquées dans tous les processus, sans exception, y compris les déviations pouvant se produire au cours du processus. Cela inclut la capture de tous les changements faits aux données.

- **+ Durable**

Une partie de la garantie que les documents sont disponibles est de s'assurer qu'ils existent pour toute la période pendant laquelle ils sont nécessaires. Ce qui signifie qu'ils

doivent rester intacts et accessibles en tant qu'enregistrements indélébiles et durables pour la période de rétention définie.

- **+ Disponible**

Les enregistrements doivent pouvoir être consultés à tout moment pendant la période de rétention requise, accessible dans un format lisible par tout le personnel concerné qui est responsable de leur révision que ce soit pour les décisions d'acceptation et de libération, les investigations, les tendances, les rapports annuels, les audits et inspections.

- **++ Traçabilité**

Les données doivent être traçables tout au long de leur cycle de vie. Toute modification des données, du contexte/métadonnées doit être traçable, ne doit pas masquer les informations d'origine et doit être expliquée si nécessaire. Les modifications doivent être documentées dans le cadre des métadonnées (audit trails). » (4)

3.2. La traçabilité et l'audit trail.

« L'audit trail permet de donner du sens aux enregistrements électroniques GxP, il permet de savoir :

- **QUAND** : L'enregistrement a été créé, modifié ou supprimé,
- **QUI** : l'identifiant unique de la personne ayant réalisé l'action,
- **QUOI** : quelle est l'action réalisée sur quel enregistrement, l'ancienne et la nouvelle valeur,
- **POURQUOI** : la raison de l'action réalisée.

Deux types d'audit Trail permettant de tracer certains actions ou activités doivent être disponibles :

- **Audit Trail système** : modification et sauvegarde de programme, tentatives de connexion infructueuses, création/modification/suppression comptes justifiés et autorisés, manipulations excessives, etc...

- **Audit trail de revue de donnée** : données du dossier de fabrication ou d'analyse.

La revue des audits trails, sur événement qualité (ponctuel) ou de façon périodique, permet de retracer la suite des événements réalisés sur le système, c'est pour cela que les métadonnées, dont l'horodatage, doivent être exacts et protégées.

L'audit trail va permettre de comprendre ce qui s'est passé, sa revue sera d'autant plus facile à réaliser s'il a été correctement renseigné. » (5)

4. Certification par la personne qualifiée et libération du lot.

4.1. Principes et objectifs de la libération du lot.

L'objectif majeur de la libération du lot est de s'assurer que chaque lot individuel a été fabriqué et contrôlé conformément à la législation en vigueur au sein de l'État membre dans lequel la certification a lieu, et dans le respect des exigences de l'AMM et des bonnes pratiques de fabrication (BPF). Le processus de libération de lot comprend les étapes suivantes :

- a) La vérification de la fabrication et du contrôle du lot conformément aux procédures de libération définies.
- b) La certification du lot de produit fini effectuée par une Personne Qualifiée, attestant que le lot est conforme aux BPF et aux exigences de son AMM. Cette étape représente la libération du lot.
- c) Le transfert dans un stock destiné à la vente et/ou à l'exportation du lot de produit fini, qui doit prendre en compte la certification effectuée par la Personne Qualifiée. Si le transfert est réalisé dans un site différent de celui dans lequel la certification a lieu, cette disposition doit alors être documentée dans un accord écrit établi entre les sites concernés. (6-7-8)

4.2. La libération par la personne qualifiée.

La libération de lot par la personne qualifiée est une étape cruciale dans la chaîne de production pharmaceutique, assurant la qualité et la sécurité des médicaments avant leur mise sur le marché. Cette responsabilité incombe à un professionnel hautement qualifié et certifié, souvent un pharmacien ou un scientifique expérimenté, qui doit vérifier que chaque lot de produit répond aux normes réglementaires strictes et aux spécifications définies. Le processus implique une évaluation rigoureuse des données de production et de contrôle qualité, ainsi qu'une inspection des conditions de fabrication. La libération de lot garantit non seulement la conformité avec les exigences légales, mais aussi la protection de la santé publique en empêchant la distribution de produits potentiellement dangereux ou inefficaces. (6-7-8)

4.2.1. La personne qualifiée selon les directives européennes.

Selon les directives européennes, la personne qualifiée pour la libération des lots de médicaments est communément appelée la "Personne Qualifiée" ou "Qualified Person"

(QP). Cette personne doit posséder une expertise approfondie en matière de fabrication pharmaceutique et de législation relative aux médicaments. Elle doit être titulaire d'un diplôme universitaire en pharmacie, chimie, biologie ou dans un domaine similaire, et avoir suivi une formation spécifique en réglementation pharmaceutique. La personne qualifiée est chargée de garantir que chaque lot de médicaments est fabriqué et contrôlé conformément aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) et aux exigences du dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Sa responsabilité inclut la vérification des documents de production et de contrôle de la qualité, ainsi que la conformité aux standards de sécurité et d'efficacité. En résumé, elle joue un rôle crucial dans la protection de la santé publique en veillant à ce que seuls des médicaments de haute qualité soient libérés sur le marché.

4.2.2. La personne qualifiée en France : le pharmacien responsable.

En France, la personne qualifiée pour libérer des lots de médicaments, appelée "Pharmacien Responsable" ou "Pharmacien Qualifié", joue un rôle crucial dans la chaîne de fabrication des produits pharmaceutiques. Selon le Code de la santé publique, cette personne doit être un pharmacien inscrit à l'Ordre des Pharmaciens et posséder une expérience appropriée en matière de fabrication et de contrôle des médicaments. Elle doit s'assurer que chaque lot de médicaments est produit et contrôlé conformément aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) et aux spécifications du dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Le pharmacien responsable doit vérifier et approuver la documentation associée à chaque lot, incluant les résultats des contrôles de qualité, et garantir que les médicaments répondent aux normes de sécurité, d'efficacité et de qualité avant leur mise sur le marché. Cette responsabilité est essentielle pour assurer la protection de la santé publique en veillant à ce que seuls des médicaments conformes soient disponibles pour les patients.

4.3. La confirmation de lot.

Définition de la confirmation de lot :

Déclaration signée par une Personne Qualifiée attestant qu'un procédé ou un contrôle a été réalisé conformément aux BPF et à l'AMM ou d'essai clinique applicable, au dossier de spécifications du produit et/ou à l'accord technique, selon le cas, dans le respect de l'accord écrit préalable avec la Personne Qualifiée responsable de la certification du lot de PF avant sa libération. La Personne Qualifiée qui fournit une confirmation engage sa

responsabilité sur les activités qu'elle confirme. La confirmation est une évaluation pharmaceutique d'une étape de fabrication (MPVP, PV), étapes préalables pour la certification. (6-7-8)

4.4. La certification du lot.

Définition de la Certification :

Déclaration signée par une Personne Qualifiée certifiant que toutes les étapes de fabrication d'un lot de PF ont été effectuées dans le strict respect des exigences des BPF de l'Union Européenne et des exigences de l'AMM. Cette activité est inscrite dans un registre ou dans un document équivalent et représente la qualité du lot avant sa libération pour la vente ou la distribution.

La certification est un engagement émis par un Pharmacien Certificateur (personne qualifiée au sens des GMP) sur tout lot de PF préalablement à sa libération attestant que le lot évalué a été fabriqué et contrôlé conformément aux exigences de son AMM et aux principes et Lignes Directrices des BPF. (6-7-8)

5. Archivage du dossier de lot.

Archivage :

L'archivage est l'action de conserver et de classer des documents ne présentant plus un besoin immédiat. L'intégrité de ces données doit être assurée et vérifiée. Les caractéristiques ALCOA doivent être maîtrisées et documentées.

Les archives prennent en compte (9-10) :

- Les documents ou enregistrements (format papier, électronique, autres supports) qui ne sont plus nécessaires au travail courant et qui sont conservés, en raison de leur valeur réglementaire, de preuve ou d'information.
- Les moyens permettant de garantir dans le temps la bonne conservation et restitution des documents et enregistrements, en assurant leur traçabilité, sécurité, lisibilité, intégrité, intégralité, et notamment :
 - Les locaux et armoires accueillant des archives.
 - Le(s) service(s) qui les gère(nt) : propriétaire de cette procédure tout au long de son cycle de vie (jusqu'à sa destruction).

Il existe 2 catégories d'archives (9-10) :

- **Archives vivantes** : Archives que l'on peut consulter rapidement et facilement (dans le périmètre, processus de l'entreprise). Ce type d'archives est souvent conservé sur site.
- **Archives mortes** : Archives qui ne sont plus appelées à être « fréquemment consultées » mais qui doivent être conservées d'un point de vue réglementaire, juridique, scientifique ou par décision de l'entreprise (Périmètre hors processus entreprise). Elles peuvent être conservées sur site ou externalisées.

Partie II – Le dossier de lot électronique : enjeux qualités, avantages et risques associés

1. Introduction

Cette partie vise à expliquer plus concrètement comment fonctionne un dossier de lot électronique, comment un lot de production est rempli et suivi dans un système informatisé. Puis, nous décrirons quels sont les avantages de la digitalisation du dossier de lot sous les aspects réglementaire, qualité, production et financier.

2. Qu'est-ce qu'un dossier de lot électronique ?

2.1. Définition du dossier de lot électronique.

Le dossier de lot électronique (en anglais, Electronic Batch Record ou EBR) est une version numérique du dossier de lot traditionnel utilisé dans l'industrie pharmaceutique et dans d'autres industries réglementées. Il s'agit d'un système informatisé conçu pour capturer, stocker et gérer toutes les informations et documents relatifs à la fabrication d'un lot spécifique d'un produit. Le dossier de lot électronique intègre souvent des données provenant de divers systèmes de production, de contrôle qualité et de gestion, assurant ainsi une traçabilité complète et une conformité aux exigences réglementaires.

Définition du dossier de lot électronique (EBR) :

Un dossier de lot électronique est un enregistrement numérique centralisé qui contient toutes les informations pertinentes sur la production d'un lot spécifique de produit :

- Les instructions de production, de contrôle, et de conditionnement.
- Les spécifications des matières premières, composants et produits finis.
- Les enregistrements des étapes de production, des matières et articles entrants, des tests en cours de processus, et des résultats d'inspections.
- Les déviations, non-conformités, et leurs investigations associées.
- La signature électronique des opérateurs, superviseurs, et personnes qualifiées validant les différentes étapes de production.

2.2. Manufacturing Execution System

Un logiciel de pilotage de la production, ou MES (Manufacturing Execution System), est un système informatique qui connecte, surveille et contrôle des systèmes de fabrication et flux de données complexes au niveau des ateliers. L'objectif principal d'un MES consiste à garantir l'exécution effective des opérations de fabrication et à améliorer le rendement de la production.

Pour contribuer à cet objectif, un MES suit et collecte des données en temps réel précises tout au long du cycle de vie de production, de l'ordre de fabrication à la livraison du produit dans le cas de produits finis.

Pour chaque produit, le MES collecte des données relatives à la généalogie, aux performances, à la traçabilité, à la gestion des matériaux, ainsi qu'aux autres activités de l'usine au fur et à mesure de leur déroulement. A leur tour, ces données permettent aux décideurs d'appréhender les paramètres en vigueur dans les ateliers et d'optimiser le processus de production.

2.3. Les systèmes informatiques gravitant autour du MES

2.3.1 L'ERP (Enterprise Resource Planning)

Rôle : L'ERP est un système centralisé qui gère les ressources de l'entreprise, notamment les finances, les ressources humaines, les stocks, la production, et la logistique.

Intégration avec le MES : Le MES reçoit les ordres de fabrication, les recettes, et les informations sur les matières premières provenant de l'ERP. En retour, il transmet des informations sur l'avancement de la production, la consommation des matières premières, et les résultats finaux, ce qui permet à l'ERP de maintenir à jour les stocks et les coûts de production.

2.3.2. SCC (Supervisory Control and Data Acquisition)

Rôle : Le SCC, ou SCADA, est un système de contrôle et d'acquisition de données en temps réel qui supervise les équipements de production, recueille des données de capteurs, et contrôle les processus industriels.

Intégration avec le MES : Le MES utilise les données du SCC pour surveiller les conditions de production (comme la température, la pression, et la vitesse des machines). Ces données permettent au MES d'ajuster les paramètres de production en temps réel pour optimiser l'efficacité et la qualité.

2.3.3. LIMS (Laboratory Information Management System)

Rôle : Le LIMS est utilisé pour gérer les données de laboratoire, y compris les résultats des tests de qualité, la gestion des échantillons, et la conformité réglementaire.

Intégration avec le MES : Le MES interagit avec le LIMS pour recevoir les résultats des tests de qualité effectués sur les produits en cours de fabrication. Si des non-conformités sont détectées, le MES peut ajuster les processus ou stopper la production en fonction des résultats fournis par le LIMS.

2.3.4. GMAO (Gestion de la maintenance assistée par ordinateur)

Rôle : Système de gestion de la maintenance qui gère les activités de maintenance des équipements, les calendriers d'entretien préventif, et les interventions correctives.

Intégration avec le MES : Le MES peut envoyer des alertes à la GMAO si des anomalies ou des défaillances d'équipement sont détectées, ce qui permet de planifier des interventions de maintenance. Inversement, la GMAO informe le MES des périodes d'arrêt planifiées pour maintenance, ce qui aide à ajuster les plannings de production.

2.3.5. BATCH (Batch Management System)

Rôle : Le système BATCH gère les processus de production par lots, crucial dans l'industrie pharmaceutique pour garantir la traçabilité et la conformité des produits.

Intégration avec le MES : Le MES coordonne avec le système BATCH pour planifier, exécuter, et enregistrer chaque étape de la production par lot, en assurant que chaque lot est fabriqué selon les spécifications et en conformité avec la réglementation.

2.3.6. EMS (Environmental Monitoring System)

Rôle : L'EMS surveille les conditions environnementales dans les zones de production, telles que la température, les pressions, l'humidité, ce qui est crucial dans les environnements stériles ou à atmosphère contrôlée.

Intégration avec le MES : Le MES reçoit des données de l'EMS pour assurer que les conditions environnementales respectent les normes requises pendant la production. Si des écarts sont détectés, le MES peut ajuster les processus de production ou déclencher des alarmes pour protéger la qualité des produits.

2.3.7. TRACKWISE (Quality Management System)

Rôle : TrackWise est un système de gestion de la qualité qui aide à gérer les processus de qualité, tels que les audits, les non-conformités, les CAPA, les réclamations clients, et d'autres processus liés à la qualité.

Interaction avec le MES : Le MES peut déclencher des événements dans TrackWise lorsque des anomalies ou des déviations sont détectées pendant la production. Par exemple, si une non-conformité est identifiée, le MES peut initier un processus CAPA via TrackWise pour enquêter, documenter, et résoudre le problème. En retour, TrackWise informe le MES des actions correctives mises en place et de leur statut, assurant ainsi une boucle de rétroaction pour maintenir la conformité et améliorer continuellement les processus de production.

3. Pourquoi digitaliser le dossier de lot ?

3.1. Les problématiques du format papier.

Traditionnellement, le processus de gestion des dossiers de lot s'effectue sur papier. Le problème est que ces méthodes engendrent plusieurs défis et complications qui peuvent nuire à l'efficacité de la production et à la conformité réglementaire.

Voici une liste de problèmes liés à une gestion papier :

Gestion du temps et des ressources : Les processus manuels sont chronophages et coûteux en termes de ressources humaines.

Libération des dossiers de lot : La libération des dossiers de lot papier peut prendre beaucoup de temps, variant de quelques jours à plusieurs semaines, en raison de la nécessité de parcourir manuellement les documents et résoudre les écarts.

Erreurs manuelles : Les erreurs de saisie, les omissions et les erreurs de transcription peuvent compromettre l'intégrité des dossiers de lot et la qualité des produits. Ces erreurs peuvent entraîner des problèmes de non-conformité réglementaire et des rappels coûteux de produits.

Problèmes de stockage et de durabilité : Les entreprises sont souvent confrontées à des problèmes liés à l'espace de stockage, à la durabilité des documents et à leur vulnérabilité face aux catastrophes.

Traçabilité et intégrité des données : Avec les dossiers papier, le suivi des modifications peut être complexe et imprécis, et l'intégrité des données peut être menacée.

Conformité réglementaire : Les réglementations, telles que la 21 CFR Part 11, imposent des exigences strictes en matière d'accès, de sécurité, de traçabilité et d'intégrité des données, difficiles à respecter avec les dossiers papier.

Face à ces défis, de nombreuses organisations se tournent vers les dossiers de lots électronique comme solution efficace et fiable. [4]

3.2. Avantages réglementaires : l'intégrité des données via la DATA integrity.

L'utilisation d'un dossier de lot électronique (DLE) est essentielle pour améliorer la gestion de la qualité dans les industries pharmaceutiques de production. Elle permet de

centraliser et d'automatiser la documentation des données liées à un lot, assurant ainsi une traçabilité accrue et une meilleure conformité aux normes. Cette technologie joue un rôle clé dans l'efficacité opérationnelle et le respect des exigences réglementaires.

L'une des forces majeures du dossier de lot électronique est de pouvoir répondre plus efficacement aux exigences réglementaires, notamment sur les attendus d'Intégrité des Données (ou Data Integrity). En effet, l'utilisation de systèmes informatisés dans le but de générer un dossier de lot électronique contribue à renforcer le contrôle des données qu'il contient grâce à une récupération de données automatiques au détriment des saisies manuelles qui peuvent engendrer des erreurs et/ou des incompréhensions par les différents intervenants (production/assurance qualité). Les systèmes informatisés permettent également de mettre en place des blocages et des "checks" afin de s'assurer qu'aucune donnée ne manque pour l'élaboration du dossier de lot électronique. De cette manière, il est également possible de séquencer et verrouiller la saisie des données de sorte à avoir toujours la donnée à l'instant où elle a été générée et non pas saisie de manière postérieure, assurant une saisie contemporaine de la donnée. L'utilisation des dossiers de lots électroniques permet également une réactivité plus grande dans le cas d'apparition d'exceptions ou d'erreurs de saisie par exemple. Grâce à un accès en simultané aux informations du dossier de lot, il est plus facile d'agir et d'apporter les corrections nécessaires par les différentes parties prenantes tout en garantissant la sécurité des données et par conséquent la qualité du produit.

3.3. Avantages qualité.

3.3.1. Le suivi des alertes et déviations en temps réel.

Le suivi des alertes et déviations en temps réel avec un dossier de lot électronique offre plusieurs avantages significatifs. Premièrement, il permet une réactivité accrue, en détectant immédiatement les anomalies ou déviations par rapport aux paramètres établis. Cela aide à prévenir les erreurs et à réduire les temps d'arrêt de production en permettant des interventions correctives rapides. Deuxièmement, le DLE centralise et automatise la gestion des données, garantissant leur traçabilité et facilitant les audits et les contrôles de conformité. Enfin, l'intégration en temps réel améliore la transparence et la collaboration entre les équipes, assurant une meilleure qualité des produits finis tout en optimisant les processus de fabrication.

3.3.2. La diminution des erreurs humaines.

La gestion des données en temps réel réduit les erreurs de saisie. Les informations enregistrées deviennent plus homogènes, car les options peuvent être prédéfinies, par exemple, à l'aide d'une liste déroulante plutôt que par une saisie manuelle. Ces choix préconfigurés simplifient également les vérifications des données. Par exemple, le système génère une alerte uniquement si l'information saisie est « NON CONFORME ». Ainsi, en fonction des critères définis, seules les alertes pertinentes sont déclenchées. A chaque étape critique déroulé sur l'IHM par un opérateur au cours de la production, une saisie de l'identifiant et du mot de passe du technicien fait office de « Visa » et confirme l'étape en question. Un double « Visa » par un autre opérateur ou un superviseur ayant des droits élargis permet de rajouter une vérification sur certaines étapes de la production, particulièrement les étapes du process se rapportant à des critères AMM ou des CPP.

En outre, la saisie des données suit un ordre précis et séquencé. L'utilisateur ne peut pas avancer à l'étape suivante tant que l'étape en cours n'est pas entièrement validée. Cela garantit qu'aucune information ne soit oublié.

3.3.3. Le contrôle des activités et des droits d'accès.

Ce contrôle permet de restreindre l'accès aux informations critiques et aux systèmes de production uniquement aux personnes autorisées, en fonction de leurs rôles et responsabilités. De plus, il inclut la surveillance continue des activités (grâce à l'audit trail) pour détecter toute tentative non autorisée d'accès ou de modification des données, assurant ainsi l'intégrité des processus de fabrication et la traçabilité complète des opérations de production.

3.3.4 La gestion de l'archivage et de la traçabilité grâce à l'audit trail.

La gestion de l'archivage et de la traçabilité en industrie pharmaceutique repose sur l'audit trail, un outil essentiel pour assurer la conformité et l'intégrité des données. L'audit trail enregistre de manière automatique et détaillée toutes les actions effectuées sur les systèmes informatisés, incluant les modifications, les suppressions, et les accès aux données critiques. Ce suivi minutieux permet de retracer l'historique complet des activités, garantissant que toutes les opérations sont documentées et que les informations sont accessibles lors des inspections réglementaires. En facilitant l'archivage des

données, l'audit trail assure non seulement la conservation des informations pour des durées conformes aux exigences légales, mais aussi leur protection contre toute modification non autorisée. Ainsi, il contribue de manière significative à la transparence, à la fiabilité des processus de production, et à la sécurisation des produits pharmaceutiques mis sur le marché.

3.3.5. Un accès aux procédures pendant la production.

Un lien vers les procédures en vigueur peut être fait avec le MES. Le technicien pourra alors accéder aux procédures nécessaires à la réalisation des opérations de production via l'IHM directement au pied des équipements de production. Cet accès informatique garantit l'utilisation de la bonne version de la procédure applicable au poste de travail et supprime le risque d'utilisation d'une version antérieure qui ferait l'objet d'un écart et donc d'une ouverture de déviation.

Ici, l'utilisation du dossier de lot électronique permet de s'affranchir de l'utilisation de « copie gérées ». En effet, dans un cas traditionnel d'utilisation de dossier de lot papier, le service Assurance Qualité Documentaire est le garant de l'utilisation des bonnes versions de procédures au poste de travail par la gestion des documents qu'elle fournit aux opérateurs de production. Ceci est un travail pénible, source de beaucoup d'erreurs et le dossier de lot électronique permet une actualisation en temps réel des versions des documents en vigueur empêchant toute erreur documentaire.

3.4. Avantages production.

3.4.1. Fluidification du procédé.

Les processus de fabrication peuvent être optimisés et rendus plus fluides. L'EBR (Electronic Batch Record) permet un accès simultané à plusieurs utilisateurs, offrant ainsi la possibilité de consulter et de mettre à jour les tâches liées à la production en temps réel. Les opérateurs bénéficient également d'un gain de temps significatif, puisqu'ils n'ont plus à gérer des dossiers volumineux ni à effectuer des calculs manuellement, ces derniers étant automatisés. Par ailleurs, lorsque les données sont directement collectées depuis un équipement et intégrées automatiquement dans le système, l'absence de

transcription manuelle élimine le besoin d'un double contrôle. Ces données, considérées comme brutes et fiables, garantissent une intégrité accrue des informations.

3.4.2. Diminution du temps de cycle de production.

L'EBR (Electronic Batch Record) peut influencer certains de ces indicateurs, notamment le temps de cycle, en contribuant à un gain de temps global.

Le temps de cycle correspond à la durée écoulée entre le début et la fin d'un processus, incluant les périodes d'attente et les retards. Il désigne le laps de temps entre les premières étapes de production et la libération du lot, c'est-à-dire le temps nécessaire pour produire un lot complet.

L'EBR permet de réduire ce temps de cycle grâce à plusieurs mécanismes : la réduction du temps consacré à l'examen du dossier de lot, la diminution du temps nécessaire pour valider le lot, la détection en temps réel des écarts, ce qui raccourcit le traitement des déviations, la récupération automatique des données provenant des équipements connectés, l'automatisation des calculs nécessaires.

Les EBR, lorsqu'ils sont correctement installés et maîtrisés, contribuent à accroître la productivité du site. Les automates prennent en charge les tâches répétitives et réalisent les contrôles nécessaires, permettant ainsi au personnel de se concentrer sur d'autres missions pour lesquelles il est formé. Cela offre également l'opportunité de développer de nouvelles compétences au sein du personnel travaillant autour du médicament.

3.5. Avantages financiers.

L'utilisation du dossier de lot électronique présente des avantages financiers considérables en réduisant les coûts associés aux déviations critiques, aux réclamations clients, aux rappels de lots et aux injonctions des autorités de santé. Grâce à une traçabilité en temps réel et une collecte automatisée des données, ce système permet de limiter les erreurs humaines et de détecter rapidement les anomalies, diminuant ainsi les risques de déviations critiques pouvant compromettre la qualité du produit. Cela se traduit par une baisse significative des réclamations clients, qui entraînent souvent des coûts de compensation et une perte de confiance. De plus, en assurant la conformité aux normes réglementaires, le dossier électronique réduit la probabilité de rappels de lots : des

opérations extrêmement coûteuses pour les entreprises, tant en termes financiers que d'image de marque. Enfin, une meilleure maîtrise des processus de production permet de prévenir les injonctions des autorités de santé, évitant ainsi des amendes, des suspensions d'activité ou des investissements correctifs imprévus. En somme, le dossier de lot électronique améliore la performance financière en optimisant la qualité, la conformité et la gestion des risques.

PARTIE 3 – La mise en place du dossier de lot électronique au sein du plus grand chantier pharmaceutique de France : le site du LFB d'Arras

1. Introduction

1.1. Le LFB : une place particulière en France

Le LFB est un groupe biopharmaceutique qui développe, fabrique et commercialise des médicaments dérivés du plasma et des protéines recombinantes pour la prise en charge des patients atteints de pathologies graves et souvent rares.

Créé en 1994 en France, le LFB est aujourd'hui l'un des premiers acteurs européens proposant aux professionnels de santé des médicaments dérivés du plasma, avec pour mission la mise à disposition de nouvelles options de traitement pour les patients, dans trois domaines thérapeutiques majeurs : l'immunologie, l'hémostase et les soins intensifs. Le LFB commercialise à ce jour des biomédicaments dans une trentaine de pays. Le LFB emploie 2515 personnes dans le monde dont plus de 2000 en France.

Acteur majeur en France, dans le domaine des médicaments dérivés du plasma, le LFB commercialise des médicaments essentiellement sur prescription hospitalière, pour prendre en charge des troubles du système immunitaire, des déficits constitutionnels de la coagulation, des situations d'urgence.

Aujourd'hui, le LFB commercialise dans plusieurs pays du monde des médicaments dérivés du plasma, fabriqués sur deux sites industriels complémentaires, aux Ulis et à Lille.

Chaque année, les médicaments du LFB permettent la prise en charge de patients, dans un cadre chronique ou lors de situations d'urgence (Exemple : accidents impliquant des grands brûlés ou lors des attentats terroristes de novembre 2015).

1.2. Organisation du site d'Arras

L'usine d'Arras, dont la construction a été initiée en 2016 a pour objectif de tripler la capacité de production de trois médicaments : l'albumine (Vialebex), les immunoglobulines (Iqymune) et le fibrinogène (Clottafact).

Afin de pallier la demande croissante et de répondre efficacement à sa mission de santé publique, le LFB construit un nouveau site de Bioproduction dans la zone Actiparc

de la ville d'Arras.

La construction d'une usine pharmaceutique implique de très nombreuses étapes assurant la qualité des produits qui y seront fabriqués. A la pointe de la technologie, l'usine d'Arras utilisera le MES pour piloter, contrôler et vérifier chaque étape de la production ce qui aura pour but de garantir la traçabilité des opérations pharmaceutiques. Cependant, le MES ne se substitue pas à la compétence et la revue du dossier de lot sera toujours indispensable afin de garantir la conformité des médicaments qui seront mis sur le marché.

Projet pour l'instant estimé à hauteur de 750 millions d'euros, cette usine nouvelle génération de 11 000 m² et de 6 étages (3 étages de production séparés par 3 étages de zones techniques) fonctionne par processus gravitaire : la production commence au sixième étage, par des ateliers de pesées, de préparation de solutions et de décongélation du plasma, puis le plasma est acheminé au quatrième étage dans les ateliers de purification et enfin elle se termine au deuxième étage par la répartition aseptique sous isolateur.

La construction de l'usine se fait en deux temps :

- La première tranche (Tranche 1) concerne le procédé de purification et de répartition/lyophilisation du Fibrinogène et les dernières étapes du processus Albumine et Immunoglobuline (poolage terminale et répartition).
- La seconde tranche (Tranche 2) concerne la mise en place des processus de purification de l'albumine et de l'immunoglobuline en intégralité.

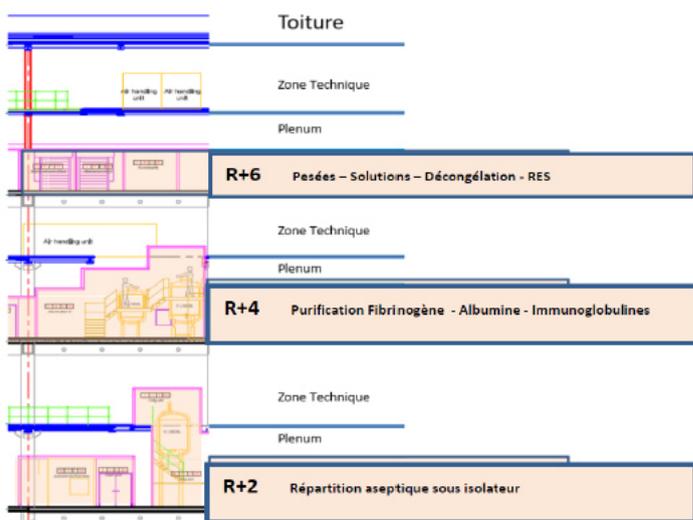


Figure 1 : Répartition des activités de production du site LFB Arras

Figure 2 : Répartition des ateliers de production du site d'Arras : en rose, la centrale de pesée/ en bleu, l'atelier fibrinogène/en jaune, l'atelier immunoglobulines/ en vert, l'atelier albumine avec son étape de décongélation

2. Contexte et objectifs du projet

2.1. L'importance de l'implémentation d'un système EBR pour la gestion des dossiers de lot

Dans un contexte de mondialisation croissante et de réglementations de plus en plus exigeantes, l'implémentation d'un système EBR (Electronic Batch Record) devient indispensable pour les entreprises pharmaceutiques et biotechnologiques. Avec des chaînes d'approvisionnement de plus en plus globalisées et des réglementations strictes imposées par des organismes comme la FDA aux États-Unis, l'Union européenne, ou les autorités asiatiques, les entreprises doivent s'assurer que leurs processus de fabrication sont conformes aux normes les plus exigeantes tout en étant capables de répondre rapidement aux audits et aux demandes de traçabilité. Passer à un système EBR est donc crucial pour gérer efficacement les dossiers de lot à l'échelle mondiale. Cela permet non seulement de standardiser les processus, mais aussi de faciliter la collaboration entre différentes équipes et filiales à travers plusieurs pays. L'EBR permet de s'assurer que les exigences réglementaires locales sont respectées, tout en maintenant des standards de qualité mondiaux. En fin de compte, l'EBR permet aux entreprises de réduire le délai de mise sur le marché de leurs produits, un avantage compétitif majeur dans une économie où l'innovation rapide et la gestion des coûts sont essentielles. Il devient donc un outil incontournable pour harmoniser les pratiques de fabrication et renforcer la compétitivité des entreprises sur la scène internationale.

2.2. Objectifs de la mise en place d'un EBR

La mise en place d'un système EBR (Electronic Batch Record) dans une usine pharmaceutique en construction vise plusieurs objectifs clés :

- **Assurer la conformité réglementaire** : Avec un EBR, on s'assure que les processus de fabrication respectent les normes réglementaires internationales, comme les BPF, la FDA, ou l'EMA. Cela permet une traçabilité complète des données de production, ce qui facilite grandement les audits et les inspections.
- **Assurer et améliorer la qualité des produits** : En réduisant les risques d'erreurs humaines et en automatisant le suivi des données, un EBR garantit une production

plus fiable et de meilleure qualité. Il permet aussi de détecter rapidement les anomalies et de les corriger en temps réel.

- **Optimiser l'efficacité opérationnelle** : En automatisant et en centralisant la gestion des dossiers de lot, un EBR accélère les processus de production. On gagne du temps sur la création, la révision et l'approbation des dossiers, ce qui booste la productivité et réduit les délais pour mettre les produits sur le marché.
- **Faciliter la traçabilité et la transparence** : L'EBR offre une traçabilité complète, du début à la fin de la chaîne de production. Cela permet de répondre rapidement en cas d'audits, de retraits de produits ou d'enquêtes.
- **Réduire les coûts opérationnels** : En supprimant le papier et en automatisant la saisie des données, l'EBR permet de réduire les coûts liés aux erreurs de saisie manuelle et aux retards dans la validation des dossiers.
- **Améliorer la collaboration et la communication** : Dans une usine en construction, où de nombreuses équipes doivent travailler ensemble, l'EBR permet à chacun d'accéder aux informations en temps réel, ce qui améliore la coordination entre les équipes de production, qualité et gestion.
- **Réduire le time-to-market** : En automatisant les processus de validation et de libération des lots, l'EBR accélère la disponibilité des produits, ce qui permet de lancer les médicaments plus rapidement sur le marché.

Ces objectifs permettent de garantir que l'usine sera non seulement conforme aux normes les plus strictes, mais aussi plus efficace et compétitive dans un secteur pharmaceutique en constante évolution.

3. Périmètre du projet

3.1. Produits et lignes de production concernés

La mise en place du dossier de lot électronique sur le site d'Arras impactera 3 lignes de production qui correspondent respectivement à la fabrication de l'albumine (Vialebex), les immunoglobulines (Iqymune) et le fibrinogène (Clottafact).

3.2. Limites de l'implémentation

L'usine d'Arras est mise en exploitation de manière séquentielle, c'est-à-dire que l'intégralité des différents processus de chaque médicament ne seront pas mis en

exploitation d'une manière simultanée. Pour l'instant, seule la Tranche 1 est mise en exploitation : elle correspond à une partie des différentes activités de purification (Bulk) de chaque médicament ainsi qu'à l'intégralité de la répartition (Fill&Finish). Actuellement, la Tranche 2 accueille ses différents équipements et procède aux premières étapes de qualification (FAT, SAT et QI). La mise en place du dossier de lot électronique n'est donc effective que pour la Tranche 1.

4. Exigences réglementaires normatives

4.1. Exigences GMP et norme 21 CFR Part 11

Les GMP sont des lignes directrices internationales qui définissent les pratiques de production et de contrôle pour s'assurer que les médicaments sont fabriqués de manière cohérente et respectent des standards de qualité élevés, garantissant ainsi la sécurité des patients. Pour un dossier de lot électronique, cela implique que toutes les données soient enregistrées de façon précise, traçable et conforme aux spécifications validées, assurant ainsi l'intégrité et la fiabilité des informations à chaque étape de fabrication.

Ayant pour vocation de s'implanter sur le marché américain, le LFB devra satisfaire les exigences de la norme 21 CFR Part 11, spécifiquement instaurée par la FDA. Celle-ci encadre l'utilisation des enregistrements et signatures électroniques. Elle impose que les systèmes électroniques soient sécurisés et fiables, mais aussi validés pour garantir que les données soient authentiques, intègres et confidentielles. Cela inclut des mesures comme la gestion des accès utilisateurs, la traçabilité des modifications (ou audit trail), la sauvegarde des données, et des procédures de signature électronique.

Dans le cadre d'un EBR, le LFB doit donc s'assurer non seulement de respecter les standards GMP mais aussi de satisfaire les exigences de la norme 21 CFR Part 11, de façon à protéger toutes les données critiques contre la falsification ou la perte, en les rendant accessibles uniquement aux personnes autorisées. Cette double conformité est indispensable pour obtenir les autorisations réglementaires et assurer des opérations fiables dès le début de la production.

4.2. Spécifications Utilisateur (URS)

Ce document clé, élaboré dès les premières phases du projet, détaille l'ensemble des besoins et attentes des futurs utilisateurs du système. Pour un EBR dans un

environnement de production stérile, les URS doivent spécifier des fonctionnalités essentielles comme la capacité à enregistrer et tracer chaque étape critique de fabrication, à garantir la conformité aux exigences de stérilité et de contrôle qualité, et à respecter les standards réglementaires, notamment les Bonnes Pratiques de Fabrication (GMP) et la norme FDA 21 CFR Part 11. Elles doivent aussi inclure des exigences propres à la production stérile, telles que la gestion des processus de nettoyage et de stérilisation (NEP et SEP), le suivi des paramètres critiques (CPP), et les contrôles d'accès pour minimiser les risques de contamination. En somme, les URS servent de base à la conception, au développement et à la validation du système EBR, assurant qu'il répondra non seulement aux besoins opérationnels et de sécurité, mais aussi aux exigences de conformité pour la fabrication de médicaments injectables stériles.

4.3. Qualification de l'EBR

Comme tout système ou équipement, l'EBR doit être qualifié. Tout commence par la qualification de la conception (DQ), où l'on s'assure que le système répond bien aux spécifications définies dans les spécifications utilisateurs (URS). Ensuite, on passe à la qualification d'installation (IQ), qui vérifie que le système est installé correctement et configuré selon les attentes, suivie de la qualification opérationnelle (OQ), où l'on teste ses fonctionnalités dans des conditions réelles. Enfin, on réalise la validation finale (PQ) pour s'assurer que le système peut gérer efficacement les processus de fabrication de médicaments stériles tout en respectant les Bonnes Pratiques de Fabrication (GMP). Cette démarche rigoureuse ne garantit pas seulement la qualité et la sécurité des produits, mais contribue également à créer une véritable culture de conformité au sein de l'organisation, ce qui est essentiel dans un environnement aussi réglementé.

5. Conception et architecture du système EBR

5.1. Analyse des processus de production

L'une des étapes préliminaires à l'implémentation du dossier de lot électronique est l'analyse des processus de fabrication en amont. Elle permet de détailler chaque étape critique de fabrication pour bien identifier les points de contrôle nécessaires à la garantie de la stérilité, de la qualité et de la traçabilité des produits. Pour la production de médicaments stériles comme c'est le cas pour le LFB, cette analyse est particulièrement exigeante, on peut trouver de manière exhaustive la préparation des matières premières,

la formulation, et le remplissage aseptique, jusqu'aux procédés de stérilisation et aux contrôles en cours de fabrication. En cartographiant précisément ces étapes, on peut définir où les données doivent être collectées et intégrées au dossier de lot électronique pour répondre aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication (GMP) et de la norme 21 CFR Part 11. Ce travail d'analyse garantit ainsi que le système EBR assurera un suivi en temps réel, une traçabilité complète des interventions et un contrôle des paramètres critiques, tout en minimisant les risques de non-conformité ou de contamination.

5.2. Architecture du système EBR

L'architecture du dossier de lot électronique (EBR) repose sur un réseau de systèmes interconnectés où le **Manufacturing Execution System (MES)** joue le rôle central. Le MES orchestre les données de production en temps réel et assure la coordination entre les équipements, les opérateurs et les autres systèmes clés. Autour de lui gravitent plusieurs outils indispensables :

- **BATCH**, par exemple, est utilisé pour la gestion et la validation des recettes de fabrication
- **TRACKWISE** s'occupe du suivi des déviations, des actions correctives et préventives (CAPA) et des autres éléments liés à la qualité. Le logiciel Trackwise n'est pas directement connecté au MES en temps réel à l'heure actuelle sur le site d'Arras. En effet, l'implémentation de la communication entre ces deux entités n'est pas encore effective sur la Tranche 1 et devrait se faire sur la future Tranche 2 lorsqu'elle sera en exploitation à l'horizon 2026. Par conséquent, à l'heure actuelle, les renseignements concernant Trackwise tels que des ouvertures de déviations ou de CAPA se fait par la production et est vérifié par la production et l'Assurance Qualité lors des revues de dossier de lot.
- **LIMS** (Laboratory Information Management System) intervient pour gérer les analyses de laboratoire, intégrant directement les résultats dans le dossier de lot afin d'assurer la traçabilité des contrôles qualité.
- **GMAO** (Gestion de Maintenance Assistée par Ordinateur) suit de près la maintenance des équipements, garantissant ainsi leur disponibilité et conformité. Sur le site d'Arras, il s'agit du logiciel DECA
- **EMS** (Environmental Monitoring System) surveille les conditions environnementales – température, humidité, pression – pour que les salles de production respectent les standards requis. En réunissant tous ces systèmes

autour du MES, l'architecture permet un échange fluide et sécurisé des informations, assurant une traçabilité complète et une conformité aux standards de l'industrie pharmaceutique. Le logiciel IVTracer suit ces différents paramètres sur le site d'Arras.

5.3. Sécurité et intégrité des données

La sécurité et l'intégrité des données sont absolument essentielles pour la mise en place du dossier de lot électronique (EBR) sur le site d'Arras. Dès la conception du système, il est crucial d'implémenter des mesures strictes pour protéger les données sensibles et garantir leur exactitude tout au long de la production. Les accès au système doivent être contrôlés de manière rigoureuse, avec des autorisations définies selon les rôles de chaque utilisateur et un enregistrement systématique des actions réalisées. Le système doit aussi permettre de tracer toute modification des données afin de prévenir les altérations non autorisées, cela correspond à ce qu'on appelle l'Audit Trail. En parallèle, des sauvegardes régulières et des plans de récupération d'urgence sont indispensables pour protéger les informations en cas de panne ou de cyberattaque. Cet aspect de la cybersécurité est géré et administré par un service dédié appelé « Informatique Industriel Arras ».

Enfin, pour répondre aux exigences réglementaires spécifiques de l'industrie pharmaceutique, le dossier de lot électronique doit se conformer aux bonnes pratiques de fabrication électronique. Cela rejoint, comme dit précédemment, la norme 21 CFR Part 11 et l'annexe 11 de l'EMA. Tout ceci garantit que les données sont fiables, accessibles et protégées contre toute perte ou modification involontaire. Le dossier de lot électronique ne présente pas que des avantages par rapport à son ancêtre qu'est le dossier de lot papier, les types de risques associés y sont donc complètement différents et il faut faire attention à ce que l'évolution des connaissances suivent l'évolution technologique toujours plus rapide à notre époque.

6. Développement et paramétrage du système

6.1. Configuration du système EBR

Le processus de mise en place du dossier de lot électronique (système EBR) sur le site du LFB d'Arras est coordonné principalement par deux entités : l'informatique industriel

qui a la charge du paramétrage informatique du système EBR et la DIA (Département Industrialisation Arras) qui indique les paramètres process à incrémenter dans le système de gestion du dossier de lot électronique. De ce point de vue, l'implémentation du dossier de lot électronique implique la conception, le paramétrage et la validation du système afin de garantir sa conformité aux exigences réglementaires et aux bonnes pratiques de fabrication (GMP). La configuration inclut la définition des modèles de lots électroniques, intégrant les spécifications des processus de production, des contrôles qualité et des enregistrements critiques, pour assurer une traçabilité et une précision maximales. Cette implémentation est multi-secteur et nécessite une collaboration interdisciplinaire entre de multiples équipes : l'ingénierie, l'assurance qualité et de la production, afin de refléter les flux de travail spécifiques de l'usine. L'intégration du système EBR avec les autres outils numériques, tels que les systèmes MES (Manufacturing Execution System), SCADA ou encore BATCH permet d'automatiser la collecte des données et de minimiser les erreurs humaines. Enfin, cette configuration doit être rigoureusement testée et documentée pour s'assurer que le système répond aux attentes en matière de conformité, de sécurité des données et d'efficacité opérationnelle.

6.2. Automatisation des équipements et interface

L'interface homme-machine (IHM) joue un rôle central dans l'automatisation des équipements et interfaces, car elle permet aux opérateurs de surveiller et de contrôler les équipements en temps réel, tout en intégrant les données de production directement dans le dossier de lot électronique. Grâce à l'IHM, les opérateurs suivent chaque étape du processus, reçoivent des alertes en cas de déviation et ajustent les paramètres des machines de façon sécurisée, en respectant les bonnes pratiques de fabrication. L'automatisation des équipements, couplée à l'interconnexion avec le MES, élimine les saisies manuelles, réduisant ainsi les risques d'erreurs. Les machines communiquent directement avec le MES, ce qui permet de collecter automatiquement des données critiques, comme les paramètres de production, les temps d'arrêt, ou les mesures de contrôle qualité. Toutes ces informations sont enregistrées en temps réel dans l'EBR, garantissant une traçabilité optimale et une réactivité accrue en cas d'incident.

6.3. Plan de gestions des non-conformités et déviations

Le plan vise à définir une approche systématique pour identifier, documenter, analyser et résoudre les écarts par rapport aux procédures établies, aux spécifications des produits ou aux réglementations applicables. Il est essentiel pour garantir la traçabilité et la

conformité aux exigences des bonnes pratiques de fabrication (GMP). Dans le cadre du dossier de lot électronique, ce plan inclut l'automatisation des processus de notification et d'enregistrement des déviations, la gestion des workflows d'investigation et l'intégration avec d'autres systèmes numériques, tels que les outils de gestion de la qualité (QMS). Il prévoit également des mécanismes pour évaluer les impacts potentiels des déviations sur la qualité des produits, en assurant une prise de décision rapide et informée. Ce plan contribue à standardiser les pratiques, réduire les risques, et renforcer la culture de la qualité au sein de l'usine dès sa mise en service.

7. Tests, validation et qualification du système

7.1. Stratégie de test

Ces stratégies de tests s'articulent autour d'une approche structurée et documentée pour vérifier que l'EBR répond aux exigences fonctionnelles, réglementaires et opérationnelles. Elles incluent des tests de qualification (ER, QI, QO, QP) visant respectivement à valider l'installation correcte des composants matériels et logiciels, à vérifier leur bon fonctionnement conformément aux spécifications, et à démontrer leur performance dans des conditions réelles de production. Lorsque les essais de validation ne sont pas concluants, des fiches de modification (FM) sont déroulées, elles visent à effectuer la traçabilité des changements dans le paramétrage des procédés de fabrication ou dans notre cas présent, la configuration du système informatique gravitant autour de l'EBR. Cela peut être par exemple un changement dans la séquence de déroulement de la recette de fabrication incrémenté dans le MES. La fiche de modification (FM) est applicable uniquement sur des équipements non qualifiés. Une fois que le statut « qualifié » de l'équipement est prononcé, la modification passera par la demande de changement industriel (DCI).

7.2. Validation des données

La validation des données consiste à valider que les données générées, saisies ou transférées par le système sont conformes aux spécifications définies et aux exigences réglementaires telles que les directives FDA 21 CFR Part 11 et l'Annexe 11 de l'EMA. Ce processus inclut la vérification des formats de données, des flux d'informations entre les équipements connectés, les systèmes MES et SCADA, ainsi que des interfaces

utilisateur. Des tests approfondis sont réalisés pour s'assurer que les données saisies manuellement sont précises et cohérentes, et que celles collectées automatiquement reflètent fidèlement les paramètres critiques des processus de fabrication. La qualification des données garantit également leur protection contre toute modification non autorisée et leur archivage sécurisé pour des besoins de traçabilité et d'audit. En intégrant des scénarios réels et des cas de test simulant des situations de production, ce processus contribue à établir une base de données robuste et conforme, essentielle pour la libération des lots et la gestion des inspections réglementaires.

7.3. Qualification de la performance

La qualification de performance (QP) est une étape finale et déterminante lors de la validation et la qualification de l'EBR (Electronic Batch Record) dans le cadre de l'élaboration du dossier de lot électronique pour une usine pharmaceutique en construction. Elle a pour objectif de démontrer que le système EBR fonctionne de manière fiable et conforme dans les conditions réelles d'utilisation, en intégrant l'ensemble des processus de production, des contrôles qualité et des interactions utilisateurs. La QP inclut des tests exécutés sur des scénarios représentatifs des opérations de routine, comme la gestion des enregistrements de lots, le traitement des déviations, et l'intégration avec les systèmes connectés (MES, SCADA, ERP). Cette étape valide également la capacité du système à gérer efficacement les charges de données attendues et à maintenir des performances optimales dans des situations critiques, telles que les pics d'activité. Par ailleurs, les mécanismes de sauvegarde, d'archivage, et de récupération des données sont testés pour garantir leur robustesse face aux exigences réglementaires et opérationnelles. La qualification de performance confirme ainsi que l'EBR est apte à soutenir les processus de fabrication dans le respect des normes de qualité et des bonnes pratiques de fabrication (GMP), tout en minimisant les risques d'erreur et en renforçant la traçabilité.

8. Formation et documentation

8.1. Formation du personnel

Pour que ce nouveau système fonctionne de manière optimale, il est essentiel que personnes de la production – des opérateurs aux superviseurs – soit à l'aise avec les aspects techniques de l'outil, mais aussi avec les nouvelles procédures et exigences qui l'accompagnent. La formation est pensée de façon progressive et adaptée aux différents profils utilisateurs : les opérateurs de ligne, par exemple, doivent savoir comment entrer

et vérifier les données de production, tandis que les superviseurs doivent maîtriser la navigation dans le système pour suivre et valider les informations en temps réel. Sur le site d'Arras, un service particulier appelé DMI (Direction des métiers industriels), a dû créer et mettre en place des formations théoriques et pratiques pour permettre l'habilitation du personnel aux différents outils utilisés dans la gestion du dossier de lot électronique. Cette aspect projet est particulièrement énergivore pour les équipes mettant en place ces formations car il faut absolument prendre en compte plusieurs éléments dans l'élaboration de celles-ci comme l'âge, la classe sociale, le degré d'implication et la sensibilité des collaborateurs aux aspects qualités d'une usine de production de médicaments stériles.

Par ailleurs, un support continu et des ressources accessibles sont essentiels pour répondre aux questions ou problèmes qui peuvent survenir, notamment sur la plateforme ENNOV, qui correspond à la GED (Gestion des documents électroniques) de l'entreprise. Cette approche permet non seulement de minimiser les risques d'erreur, mais aussi d'assurer une conformité stricte avec les normes de l'industrie et de lancer l'usine dans les meilleures conditions possibles dès sa mise en route.

8.2. Documentation du système

La documentation est une pièce maîtresse pour réussir l'intégration du dossier de lot électronique. Elle doit couvrir tous les aspects du système : manuels d'utilisation, protocoles de validation, procédures en cas d'urgence, et instructions précises pour chaque étape de gestion des lots. Dans un secteur aussi réglementé que l'industrie pharmaceutique, il est crucial que cette documentation soit bien structurée, mise à jour régulièrement et facilement accessible à tous les intervenants. Au niveau du site d'Arras, ce rôle est assuré par un service spécifique : l'Assurance Qualité documentaire (AQ Doc). En plus d'assurer une compréhension commune du fonctionnement du système, cette documentation permet de garantir la traçabilité et la conformité aux exigences réglementaires, deux aspects fondamentaux lors des audits et inspections. Elle doit être bien rédigée pour faciliter la formation des équipes, assurer un suivi fluide des opérations, et aider à résoudre rapidement les éventuels incidents techniques. En somme, une documentation complète et claire est un atout indispensable pour lancer les opérations de l'usine en toute sécurité et en conformité dès le premier jour.

9. Mise en œuvre et suivi du système

9.1. Déploiement du système

Le déploiement du système EBR (Electronic Batch Record) vise à intégrer pleinement l'EBR dans l'environnement de production, en assurant son interconnexion avec les autres systèmes critiques, tels que le MES (Manufacturing Execution System), les équipements SCADA et les outils de gestion de la qualité (QMS). Le déploiement comprend plusieurs phases clés, dont la migration des données, la configuration des modèles de production, la formation des utilisateurs et la mise en œuvre des procédures opérationnelles. Une attention particulière est accordée à la gestion du changement, pour garantir une adoption fluide par les équipes et minimiser les interruptions dans les opérations. Le système est initialement testé dans un environnement contrôlé avant sa mise en service progressive dans les conditions réelles de production. Ce déploiement doit également être accompagné d'un support technique robuste pour répondre aux éventuels incidents et ajuster le système en fonction des retours utilisateurs. L'objectif final est de fournir une solution fonctionnelle, conforme aux exigences réglementaires, qui optimise la traçabilité, améliore l'efficacité opérationnelle et réduit les risques d'erreurs humaines, tout en soutenant la libération rapide et sécurisée des lots pharmaceutiques.

9.2. Gestion de la maintenance et des mises à jour

La gestion de la maintenance et des mises à jour du système EBR (Electronic Batch Record) est un aspect essentiel pour assurer sa pérennité, sa conformité et son efficacité en routine. La maintenance inclut des activités préventives, telles que la vérification régulière des performances du système, la sauvegarde des données critiques et la surveillance des intégrations avec les systèmes connexes (MES, SCADA). Les mises à jour, quant à elles, permettent d'incorporer les évolutions réglementaires, les nouvelles fonctionnalités et les corrections de bugs identifiés après le déploiement initial. Ces activités doivent être encadrées par un processus de gestion du changement strict, incluant une analyse d'impact rigoureuse pour évaluer les risques sur la production et les données. Chaque mise à jour ou intervention doit être documentée, testée et validée dans un environnement de test avant d'être implémentée dans l'environnement de production. Une gestion efficace de la maintenance et des mises à jour garantit la continuité des

opérations, la conformité aux bonnes pratiques de fabrication (GMP) et le maintien de la fiabilité du système, tout en minimisant les interruptions et les risques opérationnels pour l'usine.

9.3. Suivi de la performance (KPI)

Le suivi de la performance à travers des indicateurs clés de performance (KPI) est un élément fondamental dans l'élaboration et l'optimisation du dossier de lot électronique (EBR) dans une usine pharmaceutique en construction. Les KPI permettent de mesurer l'efficacité, la conformité et la fiabilité du système EBR en fournissant des données objectives sur ses performances dans des domaines stratégiques. Parmi les KPI typiques, on retrouve le taux de complétude des dossiers de lots, le temps moyen de génération des rapports, le nombre de déviations ou d'erreurs détectées, ainsi que le temps nécessaire à leur résolution. Ces indicateurs aident à identifier les goulots d'étranglement et les opportunités d'amélioration dans le processus de fabrication. Les KPI peuvent également suivre la disponibilité du système, la satisfaction des utilisateurs ou encore le taux de conformité aux normes réglementaires. Une surveillance continue des KPI, associée à des tableaux de bord dynamiques, permet de prendre des décisions éclairées, de corriger rapidement les anomalies et d'optimiser l'efficacité opérationnelle. En intégrant ces métriques dès la phase de mise en œuvre de l'EBR, l'usine s'assure d'un contrôle rigoureux de ses processus, renforçant ainsi la qualité et la traçabilité de ses produits pharmaceutiques.

Partie IV – Particularité du site du LFB d'Arras : la création de la checklist de revue exhaustive de dossier de lot pour la fabrication des lots de PPQ.

Introduction

Le LFB Arras a prévu de fabriquer ses premiers lots de validation à l'horizon fin 2024. Ces lots, dits « Lots PPQ » pour Process Performance Qualification seront les premiers lots de médicaments qui sortiront des lignes de production pouvant être commercialisés. En routine, le site d'Arras a prévu de réaliser des revues de dossier de lot dénommées « Revue par exception », c'est-à-dire que l'intégralité du dossier de lot ne sera pas revue comme pour les dossiers de lot papier. Par conséquent, seuls les écarts générés par les systèmes informatisés sont revus par le personnel opérationnel et la qualité.

Cependant, au vu de la criticité vis-à-vis de la libération des premiers lots, le LFB a décidé d'effectuer une revue intégrale de ses dossiers de lots électronique par l'intermédiaire d'une checklist de revue de dossier de lot exhaustive. J'ai donc eu à charge l'élaboration de checklists pour deux spécialités : Albumine et Immunoglobulines.

1. Elaboration de la checklist

1.1. Lecture des EBRs.

Le dossier de lot électronique aussi appelé EBR pour Electronic Batch Record, est généré à la suite de n'importe quel ER ou QP, il contient toutes les informations recueillies par le MES lors de la production d'un lot. Pour l'élaboration de la checklist de revue exhaustive du dossier de lot, il a fallu se procurer, par l'intermédiaire du « Service informatique industrielle Arras », différents EBR issus de QP réalisées sur les lignes Albumine et Immunoglobulines.

1.2. Compilation des informations de production.

Le MES, à la fin de la production d'un lot, va éditer un document retraçant les différentes recettes déroulées pour l'OF. A la lecture de ces EBRs, il a fallu extraire les informations de production nécessaires à la création des différentes checklists. La problématique principale lié ce travail a été de s'assurer que toutes les informations

étaient bien présentes dans les EBRs consultés pour l'élaboration de la checklist. En effet, l'usine d'Arras est en phase de qualification de tous ses systèmes informatiques, y compris le MES. Cela implique certaines subtilités qu'on ne retrouvera pas en routine tels que des accès superviseur pour tous les opérateurs, des points de blocages absents lors du déroulement de la recette de fabrication via le MES ou encore des forçages d'étapes de production qui ne sont donc pas apparus dans le rapport final de production.

1.3. Vérification des CPP

Définition : « Un paramètre du procédé dont la variabilité a un impact direct sur un attribut qualité et qui de ce fait nécessite d'être contrôlé pour s'assurer que le procédé conduit bien au niveau de qualité attendu. Un paramètre critique du procédé reste critique même s'il est contrôlé. » [5]

Les CPP sont inscrits dans l'AMM, ce sont des paramètres qui seront systématiquement vérifiés à chaque revue de dossier de lot avant la mise en place de la revue par exception. Pour la création des checklists, il a fallu s'appuyer sur les « instructions de fabrication » des produits Albumine et IG, instructions qui mentionnent quels sont les CPP à respecter, et à quelles étapes.

1.4. Revue des responsabilités Production / AQ.

Après avoir été finalisée, cette checklist a été revue par les différentes entités qui allaient l'utiliser : La Production et l'Assurance Qualité. Il a fallu décider qui allait vérifier quoi lors de la revue de dossier de lot. La checklist existante déjà sur le site de Lille a servi de support pour déterminer les responsabilités de chaque secteur. Il a donc été convenu que la production devait vérifier chaque donnée de la checklist tandis que l'Assurance Qualité s'assure de la vérification des éléments impactant directement le produit thérapeutique (Lots plasmatiques mis en œuvres, déviations et écarts, instructions particulières ou encore, les différents CPP et autres paramètres AMM)

2. Intégration de la checklist dans la GED

Un document, pour qu'il soit utilisable, doit être procéduré et effectif sous GED. Plus concrètement, chaque document utilisable et applicable par le personnel du site de production doit avoir été intégré dans le système de gestion de la documentation de

l'entreprise.

2.1. Revue de la checklist par les parties prenantes.

Avant d'être intégré dans la GED, la checklist est revue par les différentes parties ayant participé à l'élaboration de ce document. Il s'agira donc ici du « **Rédacteur** » de la checklist ayant écrit la checklist et appartenant au secteur Assurance Qualité Opérationnelle BULK. Par la suite, le responsable Assurance Qualité fera sa revue du document en sa qualité de « **Vérificateur** ». Enfin, le pharmacien certificateur du site approuvera le document en sa qualité « **d'Approbateur** » du document.

2.2. Remplissage du formulaire de mise sous GED.

Deux formulaires doivent être complétés pour permettre la mise sous GED de la checklist :

- **Formulaire de création documentaire**

Ce formulaire permet à l'Assurance Qualité Documentaire d'avoir toutes les informations nécessaires pour mettre le document dans la GED, on y retrouve diverses informations comme le titre du document, le nom des personnes ayant participé à la rédaction du document, le site d'application, la durée de validité, etc...

- **Formulaire d'évaluation d'impact d'une modification Qualité sur la documentation**

Ce formulaire permet à la DMI (service de la formation) de savoir si le document que l'on souhaite implémenter dans la GED impacte les formations dispensées sur le site et les habilitations du personnel.

- **Formulaire de diffusion**

Le formulaire de diffusion permet de définir les personnes du site qui recevront le document pour prise de connaissance dans la GED. Ce sont donc des fonctions qui sont cochées dans ce formulaire et cette liste de fonctions choisies est ensuite envoyée à l'Assurance Qualité Documentaire qui assurera l'envoi du document aux bonnes personnes. Ce personnel identifié recevra donc une notification de la GED pour que le document soit lu.

2.3. Approbation de la checklist et mise en application.

Une fois la checklist approuvée, celle-ci est mise en application sous 14 jours par l'Assurance Qualité Documentaire. Pendant ces 14 jours, ce document est disponible pour prise de connaissance dans le système.

Conclusion



Figure 3 : SWOT dossier de lot électronique

Bibliographie

1. Bonnes Pratiques de Fabrication - Chapitre 4 - Article 4.20. Version de 28 Mai 2024.
2. Bonnes Pratiques de Fabrication - Chapitre 4 - Article 4.21. Version de 28 Mai 2024.
3. Bonnes Pratiques de Fabrication - Chapitre 4 - Principe. Version de 28 Mai 2024.
4. Procédures internes LFB – Q-013101 – « Assurer la traçabilité de nos activités » version 009.
5. Procédures internes LFB – Q-022006 – « Management de l'intégrité des données – Arras » version 002.
6. Bonnes Pratiques de Fabrication – Annexe 16. Version de 28 Mai 2024.
7. Procédures internes LFB – Q-003382 – « Procédure générale de libération des produits plasmatisés » version 015.
8. Procédures internes LFB – Q-026340 – « Confirmation, certification et libération ou refus des lots – Arras » version 001.
9. Procédures internes LFB – Q-007386 – « Lignes directrices : Maîtrise du cycle de vie des documents et des enregistrements pharmaceutiques » version 005.
10. Procédures internes LFB – Q-025341 – « Gestion du cycle de vie et de l'archivage des documents papier – Arras » version 003.

-

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2024 / 2025

Nom : KIEKEN

Prénom : William

Titre de la thèse : La mise en place du dossier de lot électronique dans une usine pharmaceutique en construction

Mots-clés : Dossier de lot électronique – Manufacturing Execution System – Qualification – Biomédicaments – Stérile – Certification – Systèmes informatisés – Digitalisation – Bonnes pratiques de fabrication – ALCOA+ – Ordre de fabrication –

Résumé :

Le Laboratoire Français de Fractionnement et des Biotechnologies (LFB) est une industrie pharmaceutique spécialisée dans la bio-production de médicaments injectables à partir du fractionnement du plasma humain. Ces médicaments sont utilisés pour le traitement de pathologies rares, à usage hospitalier uniquement et sont désignés comme médicaments d'intérêt thérapeutique majeur. Dans un souci de répondre à la demande grandissante et d'augmenter la capacité de production, le LFB ouvre un nouveau site de production. Cette thèse explore la conception et l'implémentation du dossier de lot électronique (EBR) dans le cadre de la construction de la nouvelle usine d'Arras. Le projet vise à remplacer les processus papier traditionnels par une solution numérique intégrée : le MES (Manufacturing Execution System), conforme aux réglementations (GMP, 21 CFR Part 11). Cette thèse détaille les étapes clés : l'analyse des besoins fonctionnels, la configuration du système MES, et son intégration avec les équipements et systèmes informatiques (SCADA, ERP). Une attention particulière est portée à la gestion des données critiques, la traçabilité en temps réel et la validation du système. Les bénéfices attendus incluent une réduction des erreurs humaines, une amélioration de l'efficacité opérationnelle, et un renforcement de la qualité produit.

Membres du jury :

Président : Madame Florence SIEPMANN, Professeur des Universités – Université de Lille, UFR3S, Pharmacie.

Directeur de thèse : Monsieur Youness KARROUT, Maître de Conférence des Universités – Université de Lille, UFR3S, Pharmacie.

Membre extérieur : Madame Manon QUEVAL, Pharmacienne, adjointe au responsable Assurance Qualité Opérationnelle, LFB Arras