

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

GESTION DU CHANGEMENT DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE : CAS PRATIQUE D'UNE USINE DE MEDICAMENTS DERIVES DU SANG

Soutenue publiquement le 16 mai 2025

Par Hermine de Witte

Née le 24 juin 1998

Membres du jury :

Président	Mr. Eric Sergheraert	Professeur des Universités	Faculté de Pharmacie de Lille
Directeur de thèse	Mme. Carine Foulon	Docteur en Pharmacie Responsable AQ produit et Libération	LFB Arras
Assesseur	Mr. Florian Wattiez	Docteur en Pharmacie Responsable adjoint AQ opérationnelle	LFB Arras

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

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	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87

Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
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	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	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
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
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	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
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
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-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
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	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	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
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
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
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
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

UFR3S-Pharmacie

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



Au jury,

A Eric Sergheraert, qui me fait l'honneur et le privilège de présider mon jury. Merci de m'avoir procuré un enseignement complet pour ma formation de pharmacien. Et de m'avoir donné un attrait sur le réglementaire pharmaceutique durant les cours réalisés tout au long de ma scolarité. Merci pour votre réactivité et disponibilité à la réalisation de cette soutenance de thèse.

A Carine Foulon qui m'a accompagnée et formée tout au long de mon alternance. Merci de m'avoir intégrée dans une entreprise pleine de valeurs et qui m'a donnée l'opportunité de rester pour renforcer mes bases et me permettre d'entrer sur le monde du travail. Merci d'avoir accepté d'être mon maître de thèse, et merci pour ton soutien, tes conseils et ta disponibilité pour la réalisation de cette thèse et pendant ces 2 dernières années.

A Florian Wattiez, merci d'avoir pris la relève de Carine au sein de l'entreprise en participant à ma formation de jeune pharmacien. Merci d'avoir accepté d'être membre du jury, de m'avoir accompagnée dans mon parcours professionnel, de continuer à me conseiller et bien sûr de m'avoir intégrée dans une belle équipe durant cette année !

Je souhaite aussi remercier toute mon entreprise, à part entière, elle m'a donné l'opportunité de réaliser ma thèse et d'apprendre au sein des équipes, merci pour toutes les valeurs transmises.

A ma famille et mes amis,

A mes parents, votre dernier enfant achève enfin ses études, vous pouvez maintenant vous détendre ! C'est le moment où je dois prendre mon envol mais ne vous inquiétez pas je ne serai jamais très loin ! Merci de m'avoir accompagnée, soutenue, et suivie tout au long de ma vie et de mes études. Merci Maman de m'avoir ouvert les portes de la pharmacie, un métier plein de ressources et de surprises.

Merci, je vous aime !

A mes frères et sœurs, Charles, Maud et Albéric ! Merci Maud de m'avoir aidée à travailler même à l'autre bout du monde, ton soutien infaillible a été d'une grande aide durant ces études. Merci de m'avoir donné un peu de vous trois pour me forger, me faire grandir et évoluer. J'ai pu tirer exemple, ou pas, de chacun de vous ! Je compte pour l'instant rester pharmacienne pour enrichir nos repas de famille ! Merci à vous tous ainsi qu'à vos mari et femmes, je vous aime !

Merci à ma grand-mère Marinette, à tout ce que tu m'as transmis et à tout ce que tu m'apportes. Merci à ma colocataire de mes premières années étudiantes, Aliénor, effectivement ma vie étudiante n'aurait pas été la même sans toi ! Et merci à mes cousins, mon parrain et ma marraine pour tous ces moments partagés ensemble.

Merci à mes amis pharmaciens ou futurs pharmaciens avec qui la vie étudiante aurait été bien moins belle. A nos vacances, nos sessions de révisions et à nos chemins parcourus, vous comptez beaucoup pour moi, j'espère que nos chemins vont se croiser aussi souvent que possible.

Merci à mon petit groupe de filles de 5^e année dans lequel la bonne humeur, la bienveillance et la détente étaient essentiels pour cette année, j'ai hâte d'assister à vos thèses !

Merci à tous mes amis qui me connaissent depuis mon enfance, je peux enfin vous dire que mes études sont définitivement finies, merci de m'avoir épaulée et soutenue !
Merci à Victor pour son accompagnement et soutien dans l'écriture de cette thèse et sa fervente aide de traduction !

Je vous aime !

Table des matières

I. Le Changement dans l'industrie pharmaceutique.....	20
A. Le changement au niveau Européen.....	21
i. Description des dossiers de soumission des Autorisations de Mises sur le Marché.....	21
ii. Changement de type IA.....	22
iii. Changement de type IB.....	22
iv. Changement de type II	23
i. Extensions à l'Autorisations de Mises sur le Marché.....	23
ii. Les causes de changements	23
B. Le changement défini par la FDA.....	27
C. Encadrement du changement dans les BPF.....	30
i. Maîtrise de la documentation qualité	32
ii. Annexe 15 des BPF : Qualification Et Validation	33
iii. Annexe 16 des BPF : Certification par une personne qualifiée et Libération des lots	34
D. Les exigences du Conseil International d'Harmonisation (ICH)	35
i. ICH Q8 : Quality by Design (Design par la Qualité).....	36
ii. ICH Q9 : Management du Risque Qualité	37
iii. ICH Q10 : Système Qualité Pharmaceutique	39
iv. ICH Q11 : Développement et fabrication de substances médicamenteuses 41	
v. ICH Q12 : Management du changement post autorisation sur le marché ..	42
vi. Articulation des ICH autour du système de management de la qualité.....	47
E. Modèle théorique de gestion du changement	48
F. Rôle de la certification et de l'assurance qualité dans la maîtrise du changement	49
i. Norme ISO 9001.....	49
ii. Le système de management de la qualité appliqué dans l'industrie pharmaceutique	51

II. Contexte du cas pratique	52
A. Annexe 14 des BPF : Fabrication des Médicaments Dérivés du Sang ou du Plasma Humain.....	53
B. Médicament d'Intérêt Thérapeutique Majeur (MITM).....	54
i. Approvisionnement approprié et continu	54
ii. Plan de gestion des pénuries	55
C. Demande d'Autorisation d'Ouverture d'Établissement (DAOE).....	55
III. Analyse de la stratégie de changement	57
A. Stratégie de changement de l'entreprise	57
i. Gestion du changement appliqué au site de production	57
ii. Différents types de changements	58
iii. Cas pratique : Implémentation d'une nouvelle usine de production et un nouveau laboratoire de contrôle	60
B. Comparaison des exemples du journal officiel de l'Union Européenne et du cas pratique.....	64
i. Types de conditions établies pour des médicaments dérivés du sang	66
C. Cartographie des changements du site de production	68
D. Études menées pour l'approbation des variations à l'Autorisation de Mise sur le Marché	70
i. Performances Qualification et études de validation	71
ii. Études de comparabilité	73
iii. Rapport de stabilité.....	74

Table des Figures

Figure 1 : Diagramme d'Ishikawa.....	24
Figure 2: Pyramide documentaire, comparaison avec les procédures de gestion du changement	32
Figure 3 : Processus de conception selon l'ICH Q8	36
Figure 4 : Processus de gestion du risque qualité selon l'ICH Q9	38
Figure 5 : Management de la Qualité selon l'ICH Q10 (16).....	40
Figure 6 : Diagramme décisionnaire d'une Condition Etablie (19)	45
Figure 7: De l'ICH Q8 à l'ICH Q12 (20)	47
Figure 8 : Processus de changement	49
Figure 9 : Roue de Deming (21).....	50
Figure 10 : Processus du changement interne au cas pratique	58
Figure 11 : Transfert du site A vers B	60
Figure 12 : Stratégie réglementaire d'un nouveau site de fabrication de médicaments dérivés du sang.....	62
Figure 13 : Facteurs influant à la production d'un produit	66
Figure 14 : Définition des Condition établies à l'aide du quality by design de l'ICH Q8	67
Figure 15 : Stratégie des DCI du cas pratique	69
Figure 16 : Étapes du processus de Fabrication du produit 1	70
Figure 17: Ligne du temps de l'étude de stabilité du Produit 1.....	75

Sommaire des tableaux

Tableau 1 : Comparaison des Variations à l'AMM (règlement EMA)	25
Tableau 2 : Comparaison des Variation au BLA (réglementation américaine).....	29
Tableau 3 : Méthode de variations selon l'ICH Q12	43
Tableau 4 : Type d'impact réglementaire par produit en fonction du marché.....	53
Tableau 5 : Corrélation niveau de changement interne et réglementaire.....	59
Tableau 6 : Comparaison des variation cas pratique et du journal officiel de la commission européenne	65
Tableau 7 : Exemple de tableau d'identification des critères de comparabilité	73

Glossaire :

- ALCOA : Attribuable, Lisible, Contemporain, original, Accurate (correct)
- ANSM : Agence nationale de santé et du médicament
- APS : Aseptic Process Simulation (Processus de Simulation aseptique)
- AQ: Assurance Qualité
- BPF : Bonne Pratique de Fabrications
- CBE: Changes Being Effectuated (Changement en cours)
- CDC : Cahier des charges
- cGMP: current Good Manufacturing Practices (Bonne Pratique de Fabrication actuel)
- CHMP: Committee for Medicinal Product for Human Use (Comité des médicaments à usage humains)
- CMS: Etat Membre Concerné
- CPP: Critical Process Parameters (Paramètres Process critiques)
- CQA : Critical Quality Attributes (Attributs Qualité Critique)
- DAOE : Demande d'Autorisation Ouverture d'Etablissement
- DCI : Demande de Changement Industriel
- EC : Established Condition (Conditions établis)
- EMA : European Medical Agency (Agence médicale européenne)
- FDA : Food and Drug Administration (Administration des aliments et des médicaments)
- GMP: Good Manufacturing Practices (Bonne pratique de fabrication)
- ICH: International Council of Harmonization (Conseil harmonization international)
- IPC : In Process Control (Contrôle analytique durant le processus de fabrication)
- ISO : International Organization for Standardization (Organisation internationale d'harmonisation)
- KM : Knowledge Management (Gestion des Connaissances)
- MAA : Marketing Authorization Application (Autorisation de mise sur le marché)
- MAH : Marketing Authorization Holder (détenteur de l'autorisation sur le marché)
- MDS : Médicament dérivés du sang
- MEA: Mise En Application
- MEE: Mise En Exploitation

- MITM : Médicament d'Intérêt Thérapeutique Majeur
- MND : Maladie Neurodégénérative
- N/A : Non applicable
- OLC : Organisation des Laboratoires de Contrôle
- PACMP : Post Approval Change Management Protocol (Protocole de changement post autorisation)
- PAS : Prior Approval Supplement (Supplément d'approbation préalable)
- PEI : Paul Ehrlich Institut (Institut Paul Ehrlich)
- PGP : Plan de Gestion des Pénuries
- PI : Pour Information
- PLCM: Product Lifecycle Management(Management du cycle de vie du produit)
- PMDA : Pharmaceutical et Medical Devices Agency (Agence pharmaceutique et des dispositifs médicaux)
- PPQ : Process Performance Qualification (Qualification de la performance du processus)
- PQA : Product Quality Attributes (Attributs qualité produit)
- PQR : Product Quality Review (revue qualité produit)
- PR : Pharmacien Responsable
- PRI : Pharmacien Responsable Intérimaire
- QbD: Quality by Design (Design par la qualité)
- QRM : Quality Risk Management (Management du risque qualité)
- QTPP : Quality Target Product Profile (Profil du produit qualité cible)
- RMS : Etats membres de référence
- TPP : Target Product Profile (Profil du produit cible)
- US : United States (États Unis)
- VIH : Virus de l'immunodéficience Humaine

L'industrie pharmaceutique contribue largement à l'évolution constante de la société dans laquelle nous vivons. Cette évolution, qu'elle soit française, européenne ou mondiale, est caractérisée par des changements au sein des autorités de santé mais aussi au sein d'un site pharmaceutique. Un changement est défini comme une modification d'un paramètre produit pouvant affecter la qualité finale et la sécurité de ce dernier. L'organisation de ces changements au sein d'une entreprise est régie par le code de la santé publique, durant tout le cycle de vie du produit.

Tout changement par définition intervient après l'autorisation de mise sur le marché (AMM), lors de la phase de commercialisation du produit.

Dans cette thèse nous essaierons d'expliquer la gestion du changement dans une entreprise avec en premier lieu une présentation du contexte général réglementaire et normatif. Tels que les bonnes pratiques de fabrication (BPF/cGMP) et ainsi leurs applications dans une usine via les procédures internes.

En deuxième partie, nous exposerons un cas d'étude appliqué à une nouvelle usine de médicaments dérivés du sang. Une telle usine fabrique des médicaments injectables qui par conséquent doivent être stériles, non pyrogènes et aparticulaires. La finalité de tout changement est donc de participer à l'amélioration continue de la production du médicament tout en garantissant l'efficacité, la qualité et la sûreté de ce dernier auprès des patients.

Un changement majeur est un processus long et difficile en raison d'évaluation d'impact sur le produit donc sur le patient. A travers le contexte général et le cas pratique nous démontrerons que ces processus peuvent être réduit en termes de temps grâce à une communication étroite entre l'entreprise et les autorités de santé.

L'objectif de cette thèse est de présenter un cas pratique sur les changements et d'ouvrir ces sujets sur des questionnements et des évolutions réglementaires autour de notre sujet principal. Nous utiliserons pour cette thèse plusieurs outils qualité décrits dans les normes et règlements ainsi que la stratégie employée par l'entreprise. Tout ceci sera accompagné d'exemple généraux aux produits dérivés du sang et aux produits stériles

I. Le Changement dans l'industrie pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique est régie par différents cadres réglementaires. Qu'ils soient français, européens ou internationaux selon les pays avec lesquels l'entreprise travaille.

Une usine de production est réglementée par les Bonnes Pratiques de Fabrication (cGMP, BPF) et les règlement normatifs (ICH, ISO...). Les exigences fournies par les autorités de santé fixent les conditions de fabrication des produits de santé. Un écart ou un aléa de production doit être tracé et évalué pour chaque étape du processus de fabrication du médicament, les impacts d'un aléa sont à réaliser automatiquement pour statuer sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament.

Ainsi plusieurs des méthodes qualité sont mises en place dans les entreprises afin de sécuriser les productions et d'être capable de libérer un lot en garantissant une qualité, une sécurité et l'efficacité attendue en continue.

En dehors du périmètre de production, une entreprise pharmaceutique peut être soumise à des changements. Ces changements participent aux cycles de vie du médicament et sont cadrés par des normes opposables des autorités de santé ou des normes internationales recommandées décrites par des conseils internationaux.

Trois types de changements sont définis par les autorités à travers le monde ; Ils sont définis selon plusieurs critères, toujours en tenant compte des 3 piliers de la définition du médicament : la qualité, la sécurité et l'efficacité.

Ces changements sont cadrés par les entreprises grâce à un système de management de la qualité robuste, pour palier à tout impact potentiel sur le produit fini destiné aux patients.

Cette partie détaillera les normes et les exigences imposées par les autorités de santé sur le management de la qualité, et le cadre fourni aux changements dans les industries pharmaceutiques.

Nous commencerons par les différents types de changements apportés aux autorisations de mises sur le marché (AMM) données par l'ANSM, l'EMA ou la FDA. Et finirons par les ICH qui cadrent, et fournissent des méthodes aux managements de la qualité sur l'ensemble des changements possibles à apporter sur un site de production de médicaments

A. Le changement au niveau Européen

Cette partie décrira les modifications des termes de l'autorisation de mise sur le marché du produit de santé, ainsi que la démarche à initier lors du changement. Ces changements sont applicables au niveau de l'EMA. Que ce soit une procédure centralisée ou décentralisée.

Pour commencer, nous expliquerons les différents types de dépôt d'AMM aux autorités de santé, afin d'être capable d'expliquer les différentes sortes de changements pouvant être soumis à un dossier d'AMM

i. Description des dossiers de soumission des Autorisations de Mises sur le Marché.

La mise sur le marché d'un nouveau médicament peut se faire de différentes manières. Selon la stratégie réglementaire du laboratoire de sa mise sur le marché. Elle peut être nationale, européenne, internationale. Pour soumettre un dossier de mise sur le marché plusieurs soumission existe.(1)

- La procédure nationale : Une demande nationale est déposée à l'ANSM à la commission d'AMM. Le délai d'octroi de cette AMM est de 12 mois. L'analyse du dossier se fait sur 3 critères principaux : Qualité, Efficacité, Sécurité.
- La procédure centralisée : Le but est d'obtenir une AMM dans tous les états membres de l'UE. L'évaluation se fait par l'EMA et le CHMP, l'accord est effectué par la Commission Européenne.

La procédure centralisée est obligatoire pour tous les médicaments à usage humain/vétérinaire dérivés de biotechnologie, traitement VIH, cancer, diabète, MND, auto-immunes et orphelins

L'EMA désigne 1 pays rapporteur et 1 co-rapporteur et à l'issu, un rapport d'évaluation est effectué et débattu par les 27 états membres. Une AMM unique est accordée en Europe.

- Procédure décentralisée : Si le médicament n'a pas d'AMM dans aucun état au moment de la demande : La procédure démarre en même temps dans tous les états membres choisis par l'industriel (27 demandes si c'est pour l'État européen). Les médicaments enregistrés via cette procédure sont ensuite gérés selon les règles établies pour la reconnaissance mutuelle, procédure d'enregistrement plus rapide et moins contraignante que la reconnaissance mutuelle. L'évaluation est partagée et accordée par les états CMS. Le demandeur choisit son RMS et les autres états candidats sont CMS. Les CMS et

le RMS doivent approuver le Compte Rendu du RMS, le RCP et l'étiquetage. Procédure rapide, moins contraignante que la reconnaissance mutuelle, et alternative à la procédure centralisée. En cas de non accord d'un état : le CHMP est décideur.

- Procédure de Reconnaissance mutuelle. Dans le cas où l'un des états membres a déjà une AMM nationale, cela permet d'obtenir l'accord par et pour plusieurs états concernés CMS. Après avoir obtenu l'AMM dans son pays, le demandeur dépose son dossier dans un l'état membre de référence (RMS) qui a déjà l'AMM. Les autres États candidats à l'extension sont dit états membres concernés (CMS). Les CMS valident le Compte Rendu du RMS, le RCP et l'étiquetage. En cas de non accord d'un état : le CHMP est décideur.

ii. Changement de type IA

La variation de type IA est une variation mineure à l'AMM, elle ne nécessite pas d'une autorisation de la part des autorités de santé. Elle doit cependant être notifiée par le détenteur de l'AMM du médicament, dans les 12 mois suivants la mise en œuvre.

Ces variations de type IA ont un impact faible ou nulle sur la qualité du produit en lui-même et ne nécessite pas d'approbation de la part des autorités avant que celle-ci ne soit applicable.(2)

Dans le cadre d'une reconnaissance mutuelle l'État membre compte 30 jours pour réceptionner ces demandes, et a le devoir d'informer les autres États membres concernés des changements pour effectuer les actualisations des dossiers. Si les demandes sont multiples il peut refuser une demande, dans ce cas-là l'entreprise ne devra pas l'appliquer.

iii. Changement de type IB

Les variations de types IB sont des variations qui ne sont considérées ni comme une variation de type IA ni de type II ni une extension.

Les variations de type IB sont considérées comme ayant un impact sur la qualité, la sécurité et l'efficacité mais limité. La mise en application de la variation peut être effectuée après l'autorisation par les autorités compétentes. (2)

Les États membres ou l'État membre de référence a 7 jours à réception pour évaluer le changement et si la notification est correcte, il pourra alors entamer la procédure d'évaluation. L'acceptation ou non du changement est notifiée dans les 30 jours à l'accusé réception de la validité de la notification.

iv. Changement de type II

Il fait référence à une modification majeure avec un impact significatif de la qualité du produit, l'efficacité et la sécurité.

Cette variation regroupe toutes celles qui ne sont pas mentionnées dans les deux premières, et que nous ne pouvons pas considérer comme mineures.

La variation doit être soumise à l'autorité compétente ou à l'agence concernée de tous les états membres concernés par la variation. (2)

Une approbation formelle doit être reçue pour la mise en place du changement.

Pour chaque type de variation tous les états membres sont concernés par les modalités de changement

Les États membres ou autorités compétentes à réception de la demande ont entre 30 à 60 jours pour évaluer la demande de changement. Après l'avis définitif, les paramètres AMM du ou des médicaments sont changés.

i. Extensions à l'Autorisations de Mises sur le Marché.

Les extensions sont soumises en cas d'ajout d'un état membre concerné par l'AMM du produits ou un ajout d'indication thérapeutique au produit. Dans ces cas-là un dépôt de dossier d'extension à l'AMM est nécessaire.(2)

Une notification peut être effectuée par une seule soumission à l'ensemble des états membres. Une soumission peut concerner une ou plusieurs extensions

ii. Les causes de changements

Dans les directives notifiant les changements, une nuance est à prendre en compte pour les AMM nationaux. En effet un changement apporte une modification à l'AMM actuelle sans changer le périmètre de l'AMM du médicament. Une extension est un changement majeur qui vise à ajouter le périmètre de l'AMM, par exemple de nouvelles indications du médicament. Une variation est donc une modification des termes de l'AMM décrit dans un dossier de demande de mise sur le marché. Les caractéristiques décrites sont modifiées. Nous pouvons apparenter les motifs d'un changement au diagramme d'Ishikawa de cause à effet. Chaque M de ce diagramme est évalué par activité / secteur (qualification, validation, certification, réglementaire, production, formation du personnel, métrologie des équipements, produits ...). C'est en mesurant le degré de changement de chaque M que nous pourrions déterminer les impacts et donc à quel type de variation appartient le changement que l'entreprise désire apporter.

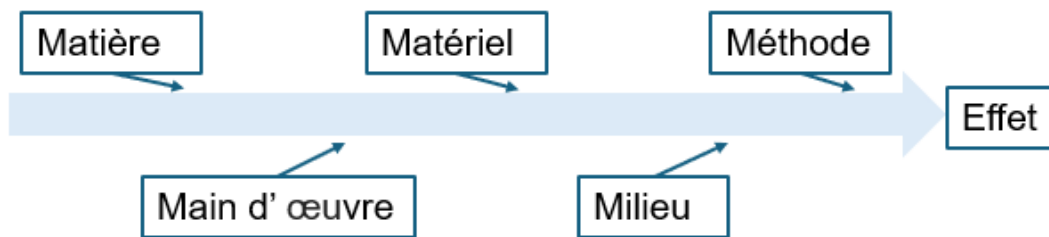


Figure 1 : Diagramme d'Ishikawa

Des demandes de changements peuvent se faire de manière regroupée si les modifications sont liées entre elles, si elles concernent un même produit. Chaque changement sera pour le moins évalué séparément mais cela permettra de réduire les délais administratifs de traitement des dossiers.

Tableau 1 : Comparaison des Variations à l'AMM (règlement EMA)

	IA	IB	II
Type de modification	Modification mineure	Modification nécessitant une évaluation mais ne relève pas un changement majeur Le changement est dit modéré / mineur	Modification majeure
Autorisation de mise en œuvre	Autorisation dans les 12 mois après la modification Sauf cas d'une notification immédiate	Notification aux autorités compétentes et attentes de leurs retours avant la mise en œuvre de celui-ci	Modification critique Autorisation nécessaire avant la mise en œuvre
Regroupement	Plusieurs modifications mineures peuvent être soumises dans un même dossier d'AMM et à la même autorité. Ou une notification unique et égale à plusieurs AMM	Plusieurs modifications mineures peuvent être soumises dans un même dossier d'AMM et à la même autorité. Ou une notification unique dans le cadre de la procédure de répartition des tâches (3)	Plusieurs demandes peuvent être soumises dans un même dossier d'une AMM et à la même autorité. Ou une notification unique et identique à plusieurs AMM
Impact produit	Répercussions sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament concerné sont minimales ou nulles	Changement impactant des caractéristiques produit mais qui sont négligeables ou maîtrisables. Modification qui ne constitue pas ni une modification de type IA ou II Impact potentiel sur le produit (nécessite une justification de celui-ci.)	Susceptible d'avoir un impact majeur sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du produit

Éléments de demande	Notification avec explication et justification	Dossier avec une justifications technique et scientifiques détaillées	Dossier complet avec les données de validation, des études de comparabilité, des études de stabilité pour prouver la même qualité, sécurité et efficacité clinique.
Période d'évaluation	Examen postérieure à la notification	Réponse de l'autorité compétente dans les 30 jours Cette période peut s'étendre à 60 jours si celle-ci est complexe	60 à 90 jours pour les changements complexes
Modalités d'amendement	Rejet de la demande dans les 30 jours possible suivant le reçu de la notification. Amendement possible à l'AMM	Amendement possible Si demande d'information complémentaire : réponse obligatoire dans les 30 jours de l'exploitant	Amendement possible. Délai de réponse de 2 mois du titulaire si questions majeures / critiques. Délais de réponse de 6 mois si dossier complexe. En cas de rejet, une nouvelle soumission est obligatoire
États membre concerné	Tout État membre dont l'autorité compétente a accordé la mise sur le marché du médicament	Tout État membre dont l'autorité compétente a accordé la mise sur le marché du médicament	Tout État membre dont l'autorité compétente a accordé la mise sur le marché du médicament

B. Le changement défini par la FDA

Au niveau de l'autorité de santé américaine, les changements pour les médicaments biologiques sont classés selon 3 niveaux : (4)

- « Prior Approval Supplement » (PAS) ; Changement majeur : Changement décrit comme ayant une probabilité forte d'avoir un impact sur la sécurité et l'efficacité du produit. L'autorisation doit être approuvée avant le commencement de la distribution du produit.
- « Changes Being Effectuated in 30 Days/Changes Being Effectuated Supplements »
Changement modéré : Changement décrit comme ayant un effet modéré sur l'efficacité et la sécurité.
 - CBE-30 : Le changement doit être communiqué dans un délai de 30 jours avant la distribution du lot du médicament qui a reçu le changement.
 - CBE : Le changement peut être implémenté dès la réception par la FDA
- « Annual report » ; changement mineur : Changement ayant un effet minimal ou nul sur la qualité du produit. Ces changements doivent être communiqués dans la revue qualité produit annuel.

Il advient de réaliser un « annual report » sur les changements associés au produit, procédés, contrôle qualité, équipement, installations ou personnel.

Si aucun changement n'a eu lieu, il n'est pas nécessaire de faire cet « annual report »

Sur ces différents changements il peut être demandé par la FDA des rapports de comparabilité ou des datas supplémentaires tels que les essais de validation ; des tests spécifiques pour démontrer le maintien de la qualité du médicament et l'absence d'effets indésirables. (4)

Le rapport de comparabilité est établi pour réaliser des tests spécifiques afin de prouver l'absence d'effets secondaires du changement sur la sécurité et l'efficacité du produit. Un rapport de comparabilité est à initier si :

- Le produit fabriqué à l'aide de la modification sera conforme aux normes approuvées
- Le processus de fabrication a été validé et tous les équipements ont été qualifiés
- Des essais validés appropriés sont disponibles pour évaluer l'effet de la modification sur le produit.

Un changement doit être soumis avec toutes les preuves nécessaires prouvant l'efficacité, la pureté, la puissance, la sécurité du produit soumis au changement, ainsi que toutes preuves permettant de démontrer la robustesse du changement. (5)

Tableau 2 : Comparaison des Variation au BLA (réglementation américaine)

Annual Reportable change		CBE-30 ou CBE-0	Prior Approval supplement
Type de modification	Modification mineure Pas d'autorisation nécessaire	Modification modérée avec une notification préalable	Modification majeure
Autorisation de mise en œuvre	Autorisation dans les 12 mois après la modification Sauf cas d'une notification immédiate	CBE -30 : Notification préalable 30 jours avant la mise en œuvre CBE-0 : Notification en même temps que la mise en œuvre	Approbation obligatoire avant la mise en œuvre du changement
Impact produit	Pas d'impact produit ou négligeable	Impact modéré sur la qualité du produit sous contrôle	Impact significatif sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit de santé.
Éléments de demande	Notification dans le rapport annuel (Product quality review)	Dossier avec une justification technique et scientifique détaillées	Dossier complet avec les données de validation, des études de comparabilité, des études de stabilité pour prouver la même qualité, sécurité et efficacité clinique.
Période d'évaluation	Contrôle dans les périodes d'inspection	30 jours dans le cas de CBE-30 Mise en œuvre immédiat pour le CBE-0	60 à 180 jours pour les changements complexes

C. Encadrement du changement dans les BPF

Cette partie nous aidera à définir les différents cadres d'un changement, vis-à-vis de l'ANSM et nous apportera des exemples de la représentation d'un changement dans une industrie pharmaceutique.

Au sein des BPF, il est mentionné que la fabrication du médicament doit être effectuée dans le cadre de son AMM. Effectivement au sein de l'AMM d'un produit est décrit ces différents points :

- Le processus de fabrication
- La matière première
- Les excipients
- Les produits intermédiaires
- Les produits finis
- Les produits conditionnés
- Le packaging et le transport sont décrits.

Plusieurs chapitres de l'AMM du produit y sont dédiés. Chacune de ces étapes sera décrite dans le dossier AMM.

Dès lors qu'une pratique est modifiée, une organisation ou un processus, l'entreprise doit pouvoir démontrer qu'il maîtrise ce changement. S'il y a un risque important, un changement sera initié, si le risque est mineur l'entreprise pourra s'affranchir d'un changement suivant certaines conditions. Toute modification changeant un paramètre de l'AMM du produit suivra le processus qualité appartenant à l'entreprise. Dans ces cas le processus est celui du « Contrôle du changement » pour gérer l'impact sur l'efficacité, la sécurité et la qualité.

- *« Après la mise en œuvre de tout changement, une évaluation est entreprise pour confirmer que les objectifs de qualité ont été atteints et qu'il n'y a pas eu d'impact délétère fortuit sur la qualité du produit »* partie 1.4 (xiii) (6)
- *« Des politiques, procédures, des protocoles et des rapports écrits, ainsi que, le cas échéant, les enregistrements des actions décidées ou des conclusions doivent être établis pour : [...] »*
 - *La maîtrise des changements*
 - *[...] »* partie 4.29 (6)

Ces parties stipulent qu'après la mise en œuvre d'un changement, une étude doit être réalisée sur les objectifs attendus, ainsi que sur l'impact inattendu sur la qualité du produit.

Il peut affecter :

- Les licences (AMM, BLA et dossiers d'enregistrement à l'export)
- La qualification et/ou la validation
- Les installations
- Les systèmes
- Les équipements, les procédés

Il peut être lié à :

- Une matière première
- Un excipient
- Un matériel de production
- L'environnement ou le site de fabrication
- Une méthode de production ou d'essai
- Un flux logistique
- Un système informatisé GxP ou l'intégrité des données.

Le changement doit nécessairement aussi être communiqué à l'ensemble des collaborateurs ainsi qu'aux autorités de santé.

Le changement ne s'articule pas seulement autour du produit mais aussi sur tous les logiciels informatiques permettant de traiter l'information, de la transmettre et de la stocker, d'évaluer des déviations, de gérer les équipements du contrôle qualité ou encore de la production.

Ces mises en œuvre sont donc assurées par un système qualité accompagné de procédures, de protocoles, de rapports écrits, ainsi que des enregistrements des décisions prises ou des conclusions afin de démontrer la maîtrise de l'impact que peut avoir le changement sur le produit.

Ces procédures encadrant le changement sont le pilier de l'entreprise pour apporter un management de la qualité.

i. Maîtrise de la documentation qualité

La documentation qualité est décrite dans chaque entreprise pharmaceutique, afin de cadrer les activités des différents secteurs. Elle est construite en pyramide, chaque niveau couvrira les activités du niveau inférieur (7). Cette méthode permet de couvrir l'ensemble des activités pharmaceutiques et de lui fournir un cadre.

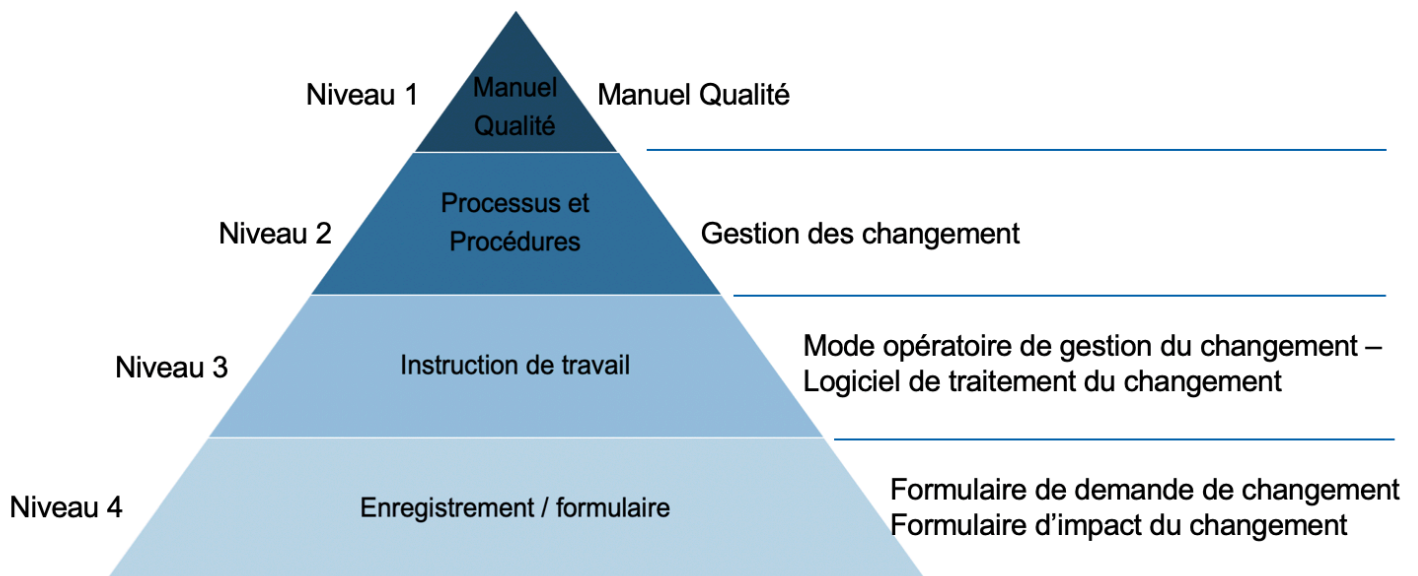


Figure 2: Pyramide documentaire, comparaison avec les procédures de gestion du changement

Cette pyramide comprend (8):

- Le manuel qualité est un document groupe : décrit le système qualité employé sur le site, il est le même pour tous les processus qualité utilisé dans l'entreprise ainsi que toutes les activités « BPF »
- En découle les procédures générales qualité, document référent de chaque mode opératoire par services et par équipes, afin de cadrer les activités de chacun ; décrit généralement les processus et les procédures servant à cadrer les activités.
- Les Instructions de travail sont les modes opératoires, elles décrivent les manipulations, la démarche à suivre, les flux pour réaliser une activité.
- Les enregistrements sont les documents permettant d'enregistrer les données de manière claire et précise afin d'assurer l'intégrité des données (méthode ALCOA++) (9).

Avec cette politique qualité dans un site de fabrication de médicament, l'encadrement des activités doit pouvoir être réaliser correctement.

Associé à cette pyramide, il est décrit les documents correspondants au processus qualité du changement. Ces documents sont donc suivis tout au long du processus du changement au sein de l'entreprise pour prendre en compte l'étendu de l'impact sur l'usine / entreprise en général.

C'est donc grâce à cette documentation inspirée des BPF et ICH qu'une entreprise gère ses changements.

ii. Annexe 15 des BPF : Qualification Et Validation

L'annexe 15 est primordiale, elle définit les exigences qualité lors de la mise en service d'un équipement ou d'un procédé. Elle assure que la construction d'un équipement et la validation d'un procédé sont effectuées de manière fiable et sans risque pour le patient.

Les installations des équipements sont qualifiées dans le but de respecter le procédé de fabrication du produit soumis à réglementation. Cette annexe encadre tout le matériel qui de manière directe ou indirecte est en contact avec le produit, elle encadre aussi la formation du personnel aux activités.

Le changement est mentionné plusieurs fois dans cette annexe afin de cadrer celui-ci pour les équipements impactant la qualité.

- *« Le contrôle des changements constitue une partie importante de la gestion des connaissances et doit être traité au sein du système qualité pharmaceutique » (10)*
- *« Tout changement planifié relatif aux installations, aux équipements, aux utilités et aux procédés, susceptible d'avoir un impact sur la qualité du produit, doit être formellement documenté, et l'impact sur le statut de validation ou la stratégie de contrôle évalué. »(10)*
- *« La gestion du risque qualité doit être utilisée pour évaluer les changements planifiés afin de déterminer l'incidence potentielle sur la qualité du produit, le système qualité pharmaceutique, la documentation, la validation, le statut réglementaire, l'étalonnage, l'entretien et sur tout autre système afin d'éviter toute conséquence involontaire et de planifier la nécessité de validation, vérification ou nouvelle qualification du procédé »(10)*
- *« Les changements doivent être autorisés et approuvés par les personnes responsables ou le personnel compétent en la matière conformément au système qualité pharmaceutique. »(10)*

Quand un changement est introduit, et qu'il remet en cause la validité de la qualification et la validation, alors il sera nécessaire d'effectuer de nouveau ces étapes afin de vérifier la qualité du médicament produit en fonction d'un équipement ou d'un procédé. Elle intègre à son périmètre l'assurance de fournir des qualifications d'équipement et validation des procédés réalisés par du personnel formés selon une documentation approuvée.

Un changement sur la qualification initiale d'un équipement (donnée de comparaison ou méthode de qualification) remet en cause l'état validé et les métrologies de contrôles effectuées sur celui-ci. Effectivement les données comparatives aux données de métrologies sont celles de l'équipement effectuées en tests de qualification.

Un changement inclus toujours la gestion du risque qualité à son processus, une analyse rigoureuse doit être effectuée. Tout changement impactant la qualification et la validation a donc comme prérequis la formation du personnel et des preuves de leurs formations.

Tout changement apporté doit être planifié, mesuré, autorisé et approuvé. Afin de garantir que la qualité du médicament après ce changement ne soit pas affectée.

iii. Annexe 16 des BPF : Certification par une personne qualifiée et Libération des lots

L'annexe 16 est le référentiel pour la certification des lots et la libération sur le marché. Elle stipule que cette libération doit être réalisée par une personne qualifiée. Celle-ci doit veiller à ce que le médicament a bien été produit selon les exigences déposées dans les dossiers d'autorisation de mise sur le marché et des bonnes pratiques de fabrication.

Ainsi cette personne qualifiée doit être formée en conséquence et doit prouver une formation continue aux procédures et procédés utilisés dans l'entreprise pharmaceutiques.

Par conséquent toute modification quelle qu'elle soit, la personne qualifiée doit en être informée, il conviendra à elle, d'approuver et de vérifier que toutes modifications soient terminées pour pouvoir certifier.

- *« L'impact de toute modification sur la fabrication ou le contrôle du produit a fait l'objet d'une évaluation et toutes les vérifications et tous les contrôles additionnels ont été terminés. » (11)*

D. Les exigences du Conseil International d'Harmonisation (ICH)

L'ICH est un organisme créé en 1990 par les États Unis (FDA), le Japon (PMDA) et l'Union Européenne, pour harmoniser les réglementations pharmaceutiques à l'échelle mondiale sur les médicaments .(12)

Elles ont pour but de standardiser les règles pour faciliter l'approvisionnement des médicaments dans le monde entier. L'harmonisation des ICH se fait sur 3 critères définis préalablement par les autorités :

- L'efficacité
- La sécurité
- La qualité du médicament

Nous allons étudier le volet Qualité des ICH à travers l'ICH Q8, Q9, Q10, Q11 et Q12, qui établissent des standards pour la fabrication des médicaments dans une usine pharmaceutique.

Les ICH ne sont légalement pas opposables, mais les autorités de santé propres aux pays les intègrent directement dans leurs documents opposables. Ne pas se fier aux ICH provoquerait un refus d'AMM ou des sanctions lors d'audits.

Leurs adoptions deviennent universelles dans les réglementations nationale ou internationale.

Les ICH s'articulent en quatre lignes directrices :

- Q : Quality Guidelines : le domaine qualité comprend plusieurs étapes cruciales dans les processus de fabrication du médicament tel que les études de stabilité, les tests d'impuretés, ainsi qu'une approche sur la gestion des risques des bonnes pratiques de fabrication. (12)
- S : Security Guidelines : concerne la découverte les risques potentiels tels que la cancérogénicité, génotoxicité et reprotoxicité. (12)
- E : Efficacy Guidelines : concerne la conception, la conduite, la sécurité et le reporting des essais cliniques. (12)
- M : Multidisciplinary Guidelines : regroupent tous les sujets transversaux qui ne rentrent pas dans les catégories Qualité, Sécurité et Efficacité. (12)

Les ICH Q correspondant au management de la qualité et à la gestion des risques. Ceux-ci sont repris dans les ICH suivantes ICH Q8, ICH Q9, ICH Q10, ICH Q11, ICH Q12. La description de ces règlements nous expliquera que chaque règle et prérequis imposés à l'élaboration chimique jusqu'à l'industrialisation d'un médicament s'emboîtent et définissent la qualité requise d'un médicament.

i. ICH Q8 : Quality by Design (Design par la Qualité)

L'ICH sert à intégrer la qualité dès la conception du médicament.(13) Plus précisément, la conception du médicament est pensée de la conception à petite échelle en laboratoire à la qualité finale lors de sa production à grande échelle. Le Quality by design commence dès la conception avec la géométrie dans l'espace de la molécule, la pharmacodynamie ou pharmacocinétique du médicament ou encore les revues de littératures.

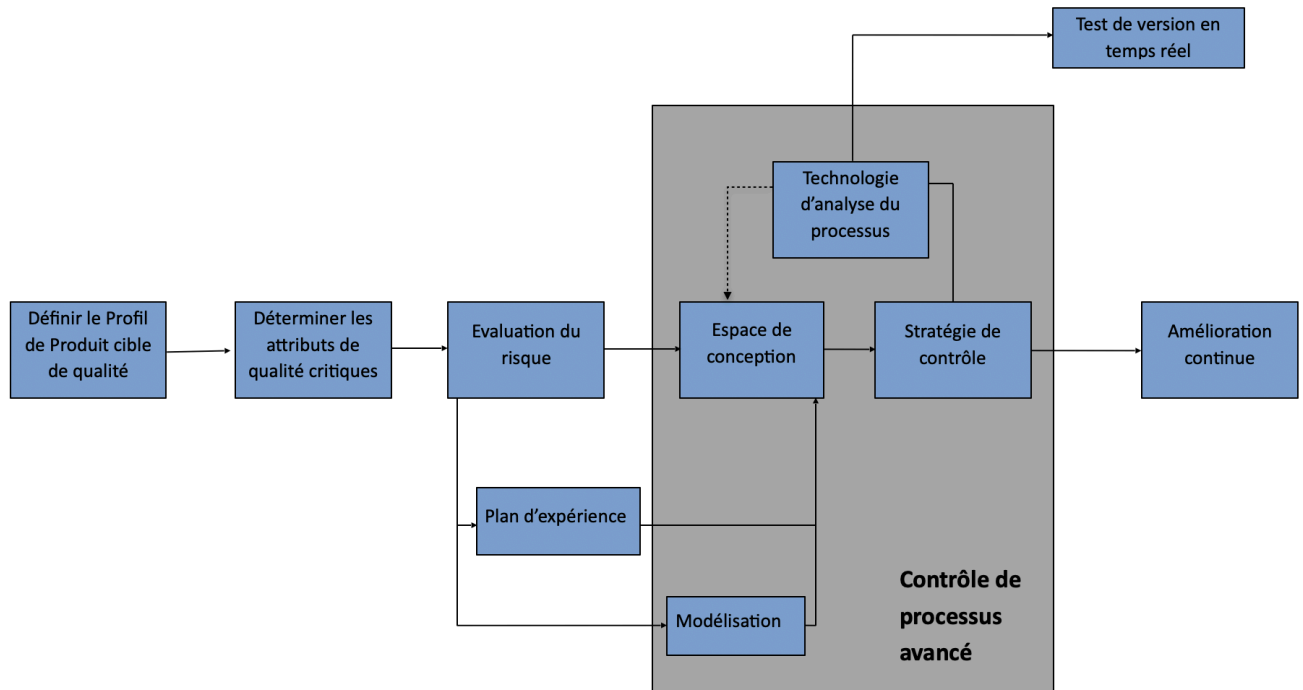


Figure 3 : Processus de conception selon l'ICH Q8

Des précisions ont été données dans les questions réponses de l'ICH Q8. Effectivement cette ICH est applicable aussi aux changements de site.

- *“It is possible to justify a site change using a site independent design space based on a demonstrated understanding of the robustness of the process and an in depth consideration of site specific factors, e.g., equipment, personnel, utilities, manufacturing environment, and equipment” (14)*
- “Il est possible de justifier un changement de site en utilisant un espace de conception indépendant du site, sur la base d'une démonstration de la robustesse du processus et la prise en compte approfondie des facteurs spécifiques au site, des équipements, du personnel, des services publics, de l'environnement de fabrication et du matériel.

Tout changement de site est considérable, ainsi le processus doit être robuste et approfondi, pour la prise en charge de celui-ci.

- *“Post approval changes to site and scale can be anticipated in the established design space by incorporating factors of equipment, scale and site and linkage to the routine control strategy” (14)*
- Des changements après approbation apportés au site et à l'échelle de fabrication peuvent être anticipés dans l'espace de conception établi en intégrant des facteurs d'équipement, d'échelles et de site en établissant un lien avec la stratégie de contrôle de routine.

Le quality by design d'une molécule pour un médicament est donc extrapolée pour la conception d'un site pharmaceutique. Pour effectuer une augmentation du volume de production sur un nouveau site pharmaceutique, le design de ses locaux, leurs conceptions ainsi que chaque matériel utilisé pour sa conception doivent être pris en compte et listé, tout ceci afin de garantir aux mieux la qualité du médicament.

ii. ICH Q9 : Management du Risque Qualité

L'ICH Q9 informe sur le « Quality Risk Management », la gestion des risques qualité, Cette ICH décrit la méthode de l'évaluation d'un problème lors d'une phase de production ou de traitement d'un médicament.

Un danger ou un risque est toujours évalué de façon pluridisciplinaire. Effectivement un risque ne touche jamais qu'un seul service, son périmètre est étendu à tout ce qui peut être en contact avec le produit, à sa réglementation jusqu'à sa production et sa distribution.

L'objectif de la maîtrise du risque qualité est la prise de décision pour accepter ou diminuer le risque initial tenant compte des questions suivantes :

- « Que peut-on faire pour diminuer ou éliminer le risque ? »
- « Quel est le juste équilibre entre l'acceptation du risque initial et les moyens de maîtrise à mettre en œuvre ? »
- « La maîtrise des risques qualité identifiés génèrent-elles de nouveaux risques ? »

La maîtrise du risque qualité peut nécessiter de :

- Définir une probabilité ou une plausibilité,
- Identifier l'atténuation des risques par des mesures / actions visant à diminuer la probabilité / plausibilité ou d'augmenter la détection

Plus des incertitudes sur le danger sont identifiées, ou encore que le risque soit notifié comme important ou complexe, alors plus le risque doit être géré, atténué et mitigé

pour le réduire ou le descendre à un niveau acceptable. Des mesures doivent donc être mises en place pour qu'in fine, la qualité puisse être garantie.

Toute cette réflexion autour du risque et des dangers associés contribue largement à la gestion des connaissances de l'entreprise.

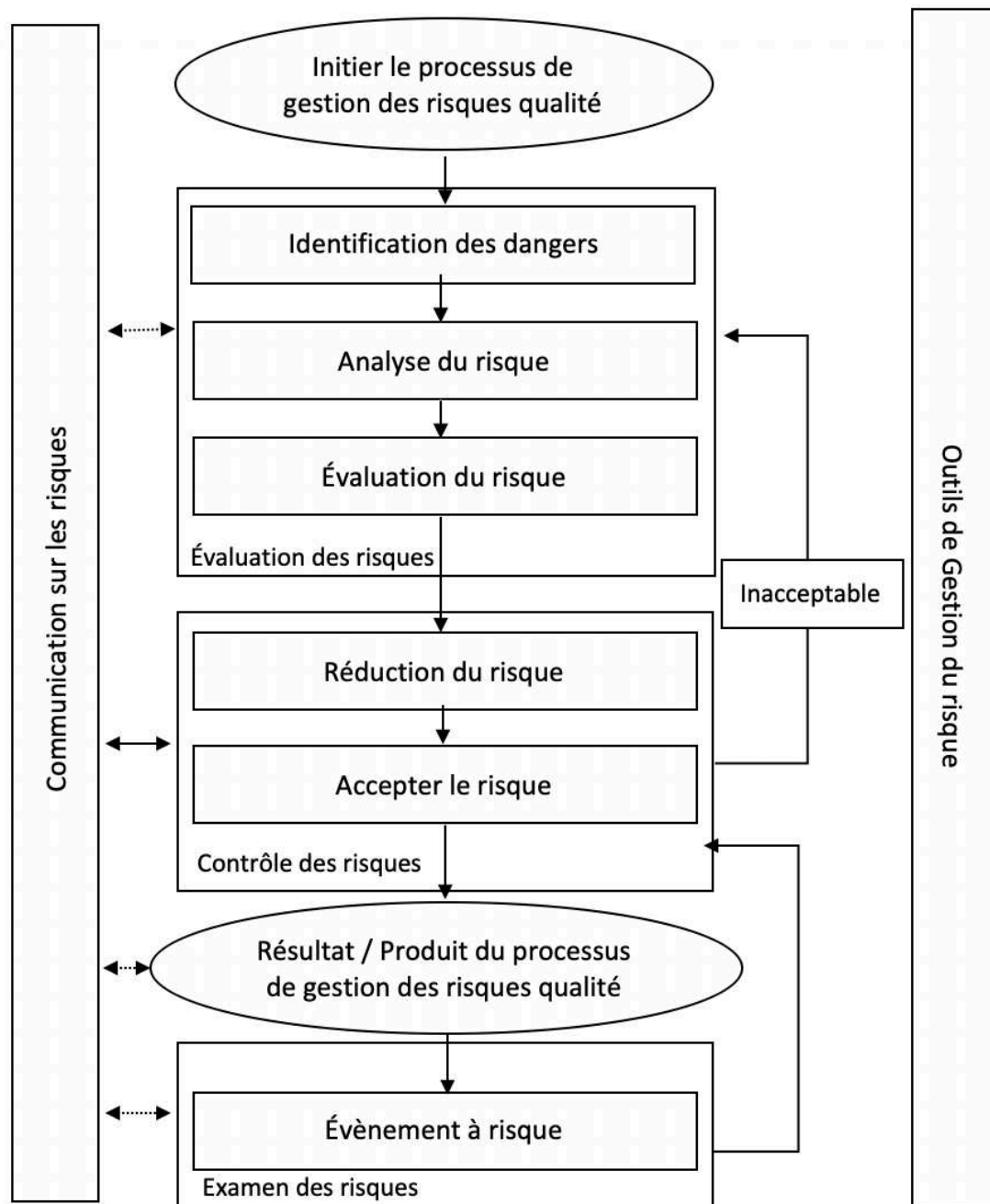


Figure 4 : Processus de gestion du risque qualité selon l'ICH Q9

Cette gestion du risque est étroitement liée à la gestion du changement.

- *« Gérer les changements en tenant compte de l'expérience et des informations disponibles provenant du développement pharmaceutique ou de la fabrication. Évaluer l'impact des changements sur la conformité du produit fini. Évaluer l'impact sur la qualité du médicament des changements intervenus en matière de locaux, d'équipement, de matières, de procédé de fabrication ou de transferts de technologie. Déterminer les actions nécessaires à la mise en œuvre d'un changement, par exemple, contrôles supplémentaires, (re)qualification, (re)validation ou communication avec les autorités compétentes. » (15)*

Dans l'ICH Q9, les changements apportés aux médicaments biologiques doivent être menés de manière à garantir la qualité du produit final. L'étude d'impact du changement doit vérifier que le produit fini post-changement ait la même qualité qu'avant changement. Chaque type de changement est évalué dans la partie A.

Pour cela, plusieurs mesures sont prises :

- Communication aux autorités
- Revalidation et requalification des équipements
- Revalidation des procédés de fabrication

L'approche du changement dans les médicaments biologiques doit être rigoureuse et planifiée.

Pour les différents types de risques, pouvant arriver en usine de production de médicament (liés aux matières, méthodes, main d'œuvre, milieux, et matériel), la gestion du risque qualité intervient en apportant différents outils de gestion de communication pour régler ces problèmes rencontrés tels que différents modèles et outils d'analyse de risques (HACCP : basé sur les points critiques de production, ou encore l'AMDEC qui est l'analyse des modes de défaillance et leurs effets et criticité)

iii. ICH Q10 : Système Qualité Pharmaceutique

L'ICH Q10 est axé sur le système qualité pharmaceutique afin qu'il soit harmonisé. Les points clés de celui-ci sont le cycle de vie du produit à travers l'amélioration continue, le développement pharmaceutique et la fabrication commerciale.

Il développe :

- Les systèmes de gestion de la qualité (politique qualité de l'entreprise)
- L'amélioration continue à travers la gestion des outils qualité :
 - Une quête constante des informations sur le produit,

- Une anticipation des écarts/changements
- Une mise en œuvre sécurisée grâce à la gestion des risques
- La surveillance pour garantir la qualité des systèmes sur le temps à travers le QRM et le KM.
- Ainsi qu'une politique de management à employer pour la pérennisation du système, à travers :
 - La traçabilité et l'analyse de tendance qualité (PQR)
 - La maintenance et la mise à jour des modèles si nécessaire
 - Vérification en interne du succès des changements de procédés
 - Les ressources nécessaires à la communication et la bonne information des produits et des procédés utilisés dans l'usine.

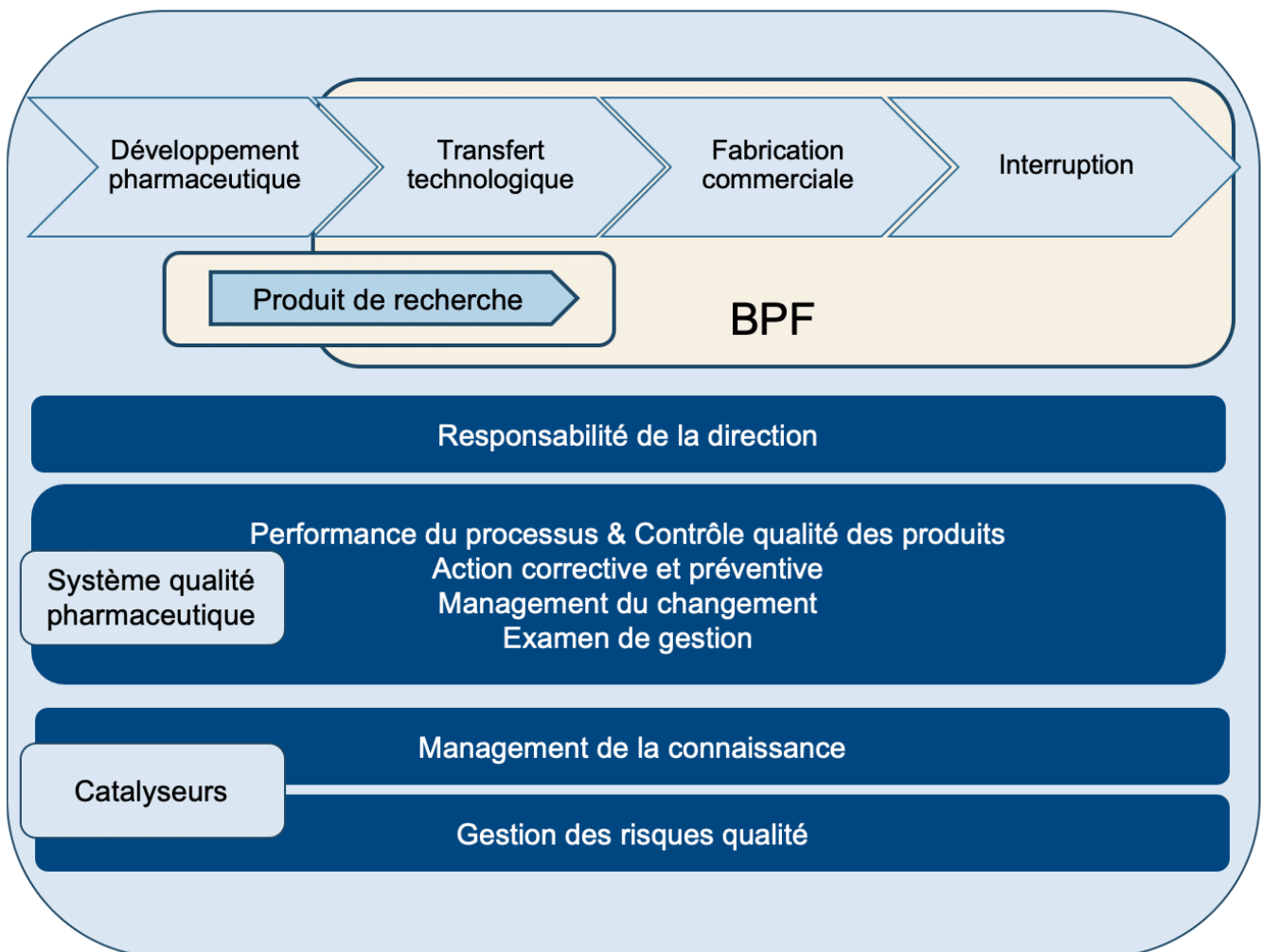


Figure 5 : Management de la Qualité selon l'ICH Q10 (16)

Pour un système qualité fiable il faut garantir l'harmonisation sur l'entièreté de l'entreprise de la politique qualité du changement, du contrôle du risque.

- *« Afin d'évaluer, améliorer et mettre en place correctement ces changements, une entreprise doit bénéficier d'un système efficace de gestion des changements. » (16)*
- *« Le système de gestion des changements permet d'asseoir une amélioration continue, entreprise de manière efficace et opportune. Il doit fournir un haut niveau d'assurance quant à l'absence de conséquences inattendues du fait des changements. » (16)*
- *« Les changements proposés doivent être évalués en fonction de l'AMM, doivent prendre en considération l'espace de conception – si déterminé – ainsi que la compréhension du procédé et du produit. » (16)*

L'ICH Q10 met en évidence l'importance d'un management de gestion des changements pour mettre en œuvre et évaluer les modifications faites. Ce système doit garantir une amélioration continue tout en fournissant des hauts niveaux de preuves et un haut niveau de confiance quant à l'absence d'impacts imprévus sur les produits. Les changements doivent être évalués en tenant compte de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), de l'espace de conception (le cas échéant) et d'une compréhension approfondie du processus et du produit.

iv. ICH Q11 : Développement et fabrication de substances médicamenteuses

L'ICH Q11 a pour objectif d'uniformiser les exigences liées au développement et à la fabrication des substances actives, ce qui facilite les démarches de soumission réglementaire à l'échelle mondiale. Cette directive encourage une production de qualité constante tout en soutenant les avancées technologiques et en limitant les risques liés aux variations des procédés de fabrication.

Ainsi, l'ICH Q11 joue un rôle clé dans la garantie de la sécurité et de l'efficacité des médicaments en s'appuyant sur des approches scientifiques modernes et des stratégies de gestion des risques adaptées tout au long des étapes de développement et de fabrication des substances actives.

- *“For biotechnological/biological drug substances, the reason for each significant change should be explained, together with an assessment of its potential to impact the quality of the drug substance (and/or intermediate, if appropriate)”(17)*

- Pour les médicaments biologiques ou les biotechnologies, la raison de chaque changement devra être expliquée ensemble avec une évaluation du potentiel impact sur le médicament.

Il est essentiel d'analyser si le changement pourrait affecter la qualité de la substance active ou des intermédiaires. Par exemple, un changement d'une matière première, d'un équipement en contact produit affectant la pureté, la stabilité ou la sécurité du produit final.

v. ICH Q12 : Management du changement post autorisation sur le marché

a) Contexte de l'ICH Q12.

L'ICH Q12 a été créée afin d'harmoniser les pratiques et les exigences réglementaires en apportant un cadre innovant pour la gestion des modifications post approbations des produits pharmaceutiques.

Elle est un complément aux guidelines précédentes, autrement dit les guidelines ICH Q8 à Q11, dans le but commun de participer au cycle de vie du produit. Grâce à l'ICH Q12, les délais réglementaires sont diminués et laisse place à l'amélioration de l'industrie pharmaceutique aux évolutions technologiques et aux exigences du marché.

Comme vu précédemment, le changement peut faire partie du cycle de vie du médicament dans une entreprise pharmaceutique

- « *This guideline establishes a harmonised approach to defining which elements in an application are considered necessary to assure product quality and therefore would require a regulatory submission if changed post-approval* » (18)
- Ce guide établit une approche harmonisée afin de définir quels facteurs dans une soumission de changement sont considérés importants et nécessaires à la qualité du produit et par conséquent requière une demande de changement réglementaire post approbation.

b) Présentation de l'ICH Q12

L'ICH Q12 facilite la mise en œuvre d'un changement après approbation réglementaire de celui-ci en donnant les outils nécessaires à son application. Elle permet l'harmonisation au travers le monde, avec des processus spécifiques pour chaque pays selon leurs requis spécifiques.

Cette norme mise sur la transparence entre les industriels et les autorités réglementaires.

Les éléments essentiels de ce règlement sont :

- Catégorisation des changements post approbation
- PACMP : Post Approval Change Management Protocols
- ECs : Established Conditions
- PLCM: Product LifeCycle Management

c) Catégorisation des changements

La catégorisation des changements après une mise sur le marché des médicaments se fait selon une analyse de risques, et cadre ainsi le type de communication entre les autorités de santé et les détenteurs des autorisations de mise sur le marché.

Les changements sont régis par la guideline ICH Q12, leur catégorisation est établie en fonction de leurs attributs qualité, sécurité et efficacité

3 méthodes sont identifiées pour réaliser ces changements :

« Do and Tell »	« Tell and Do »	« Tell and Wait »
Variations de type IA Annual reportable change	Type IB CBE-0 / CBE-30	Type II Prior Approval Supplement
Soumission du dossier des changements de l'entreprise dans les 12 mois	Implémentation du changement après la notification aux autorités de santé	Attente du retour des autorités de santé pour avoir l'autorisation

Tableau 3 : Méthode de variations selon l'ICH Q12

d) Post Approval Change Management Protocol (PACMP)

Le PACMP est soumis aux autorités avant la mise en place du changement pour permettre l'évaluation et l'approbation anticipée de celui-ci.

Il prédit et décrit les différentes étapes, les conditions et les études de la future implémentation du changement. Ce PACMP est un accord initial entre l'autorité régulatrice et l'industrie pharmaceutique afin de réduire les délais initiaux de validation et modifications d'une soumission réglementaire classique.

L'entreprise poursuivra l'implémentation du changement en appliquant son système de management de la qualité interne.

Cette méthode est très utile dans les changements comme des changements de site de fabrication avec des optimisations de procédés ou des méthodes analytiques.

Production “End to end” ou “augmentation d’échelle”.

Un PACMP se déroule en général en deux étapes. L’étape 1 est de soumettre le protocole qui décrit le changement proposé aux autorités de santé, avec un rationnel et une maîtrise du risque des activités, des propositions d’étude avec des critères d’acceptation pour évaluer l’impact du changement. Ce protocole est revu et approuvé par les autorités de santé compétente. La deuxième étape de ce PACMP est la soumission des résultats des essais et tests réalisés par l’entreprise soumis aux autorités de santé compétentes afin de déposer la variation. Pour des variations majeures la réponse de l’autorité de santé est requise pour implémenter le changement dans une usine.

Le dossier de soumission du PACMP doit comprendre les éléments suivants (18):

- Une description détaillée du changement
- Une analyse de risque, accompagnée des tests spécifiques réalisés pour évaluer les impacts potentiels du changement.
- Une stratégie de contrôle concernant l’aptitude du changement
- Des données supportives au changement déjà disponible : littérature, tests réalisés en amont ...
- Le système de qualité pharmaceutique devra être aussi présenté pour pouvoir certifier qu’il n’y aura pas d’effet sur la qualité du produit destiné au patient.

Les résultats de stabilité sont à donner suite à une variation touchant un changement CMC. Il consiste à informer les autorités de santé aux conditions de stockage et la durée de conservation d’un produit fabriqué dans une usine.

Ces rapports devront comprendre :

- Une étude de stress environnemental imposé au produit
- Un rapport de comparabilité pré et post changement
- Une évaluation statistique sur l’étude de stabilité
- Un modèle prédictif de dégradation du produit selon des données empirique
- Des données de littérature appartenant à la connaissance de l’entreprise.

e) Conditions Établies (ECs)

Les niveaux de changements basés sur des ECs sont identifiés dans les processus de production par différents moyens :

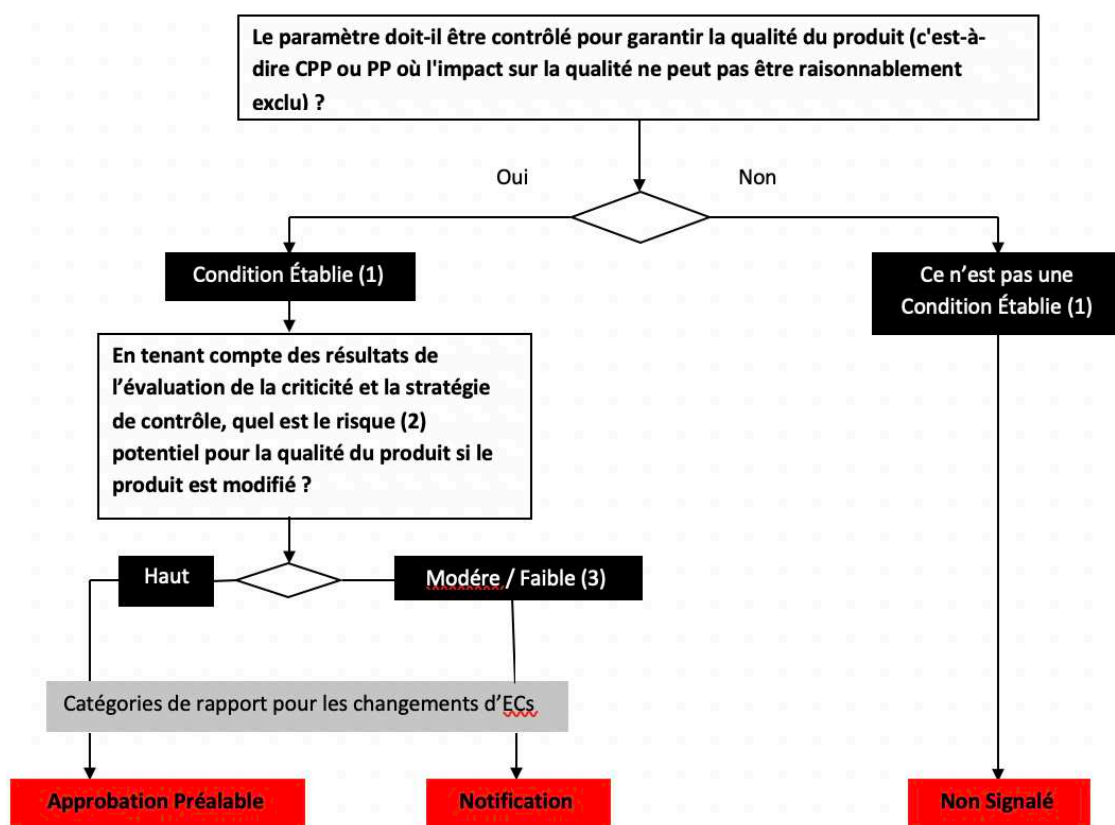
- Une évaluation des risques initiaux
- Des connaissances acquises par les différentes études réalisées
- Des connaissances préalables
- CPP : « critical process parameters » : les points du processus de fabrication critiques.
- CQA : « critical control attribute »

Ces ECs sont décrites dans le planning du changement, et des futures études de l'implémentation du changement. Elle assure la qualité finale tout au long du cycle de vie du médicament.

Pour les identifiés il est important au préalable d'avoir ces EC bien définis dans les processus de fabrication.

Si un changement concerne un EC alors c'est un changement majeur.

Figure 6 : Diagramme décisionnaire d'une Condition Établie (19)



- (1) Une justification appropriée est attendue pour les paramètres des conditions établies et ceux qu'ils ne le sont pas.
- (2) Évaluation du risque qualité utilisant des concepts de l'ICHQ9
- (3) Dans certain cas, le régulateur peut déterminer certains changements à risque modéré proposés par la société peuvent nécessiter une approbation préalable

f) Product LifeCycle Management (PLCM)

Ce document est un référentiel central pour la gestion du cycle de vie du médicament. Il comprend les PACMP les EC et les catégorisations des changements. Afin de présenter la stratégie de l'entreprise aux autorités réglementaires, il est le nouvel outil pour soumettre aux autorités réglementaires les changements post approbation.

Son dossier va tout d'abord comprendre le MAA et le MAH, les ECs de son processus de fabrication avec la définition des CCP et des CQA. Ils sont appuyés sur les données scientifiques du MAA et des études. Ils sont classés afin de pouvoir classifier les modifications potentielles pour pouvoir proposer une stratégie de gestion des changements.

La gestion des changements s'accompagne de l'explication du QMS interne à l'entreprise.

Chaque engagement post approbation s'accompagne d'un plan de surveillance sur les risques identifiées, l'amélioration continue et le planning des échanges avec les autorités réglementaires.

vi. Articulation des ICH autour du système de management de la qualité

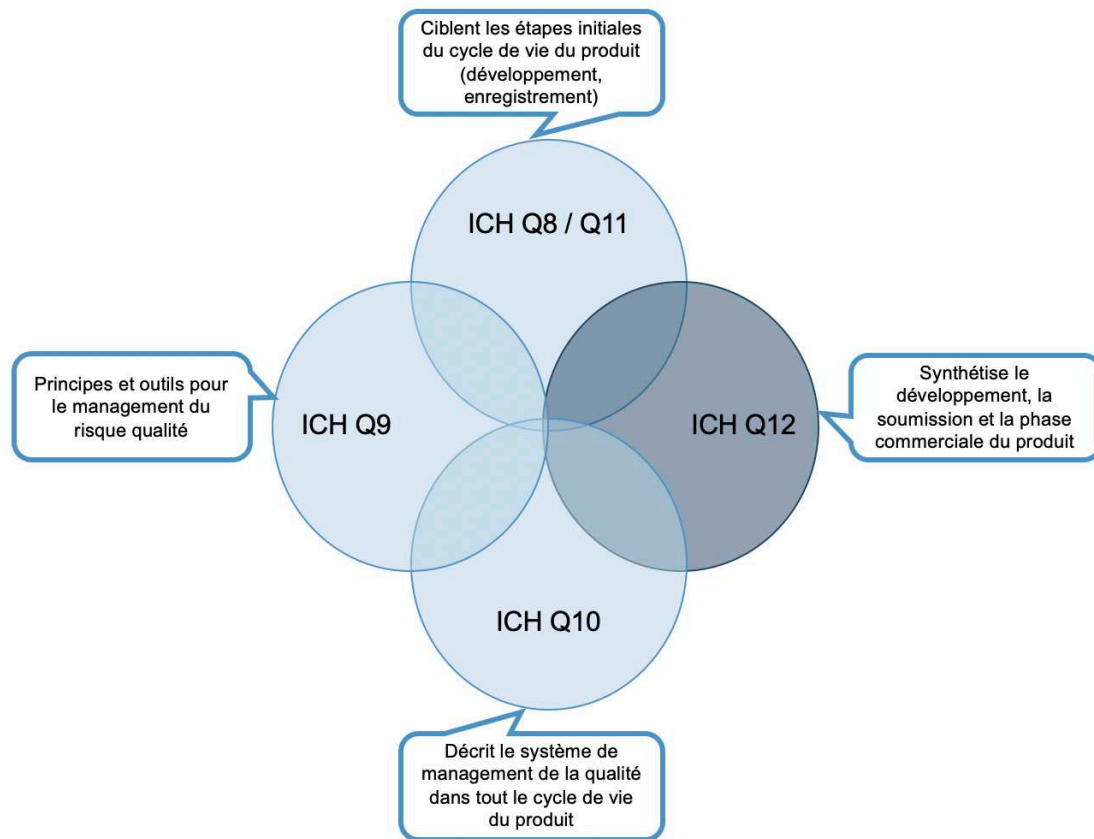


Figure 7: De l'ICH Q8 à l'ICH Q12 (20)

t

Dans le cadre d'un changement post autorisation de mise sur le marché ce système de management de la qualité doit être omniprésent dans l'entreprise.

A la suite du dépôt de la demande des requis seront à apporter aux autorités de santé :

- Une description détaillée du changement, avec des études pilotes sur le changement.
- Une analyse de risque sur l'impact qualité du produit
- Étude de stress sur le produit et le matériel représentés lors de la fabrication du produit.
- Une étude de comparabilité pré et post changement.
- Une évaluation statistique des data des études de stabilité. La durée de la stabilité est variée selon les autorités de santé. Ces études sont basées sur des analyses de risques pour identifier le paramètre critique à prendre en compte lors de ces études.
- Une étude prédictive de la dégradation et du modèles cinétique des produits.
- Tout ceci basé sur les connaissances antérieures de l'entreprises et sur la littérature scientifique.

L'application de l'ICH Q12 pour une industrie pharmaceutique sera envisageable à condition que les produits / médicaments soient développés selon le « Quality by design » et reposent sur une analyse de risque approfondie. Ces éléments seront détaillés dans le dossier soumis aux autorités de santé en vue de son approbation.

E. Modèle théorique de gestion du changement

- Changement : Ajout, suppression ou modification volontaire et anticipée susceptible d'avoir une incidence sur la qualité ou la sécurité des produits, ou sur leur traçabilité.
- Gestion du changement : La gestion des changements est un processus formalisé permettant de tracer et suivre les changements par leur description et l'évaluation de leurs impacts, et de déterminer les actions nécessaires pour garantir l'état validé des installations et des systèmes, équipements et procédés, la qualité des produits et le maintien des dossiers réglementaires.

Un changement, selon les normes en vigueur décrite précédemment doit être cadré par un système de management de la qualité. L'application d'un changement se fait sur toutes les activités GxP d'un site pharmaceutique. Pour cela des procédures et des modes opératoires sont mises en place dans les entreprises pour indiquer les marches à suivre, lorsqu'un changement est identifié.

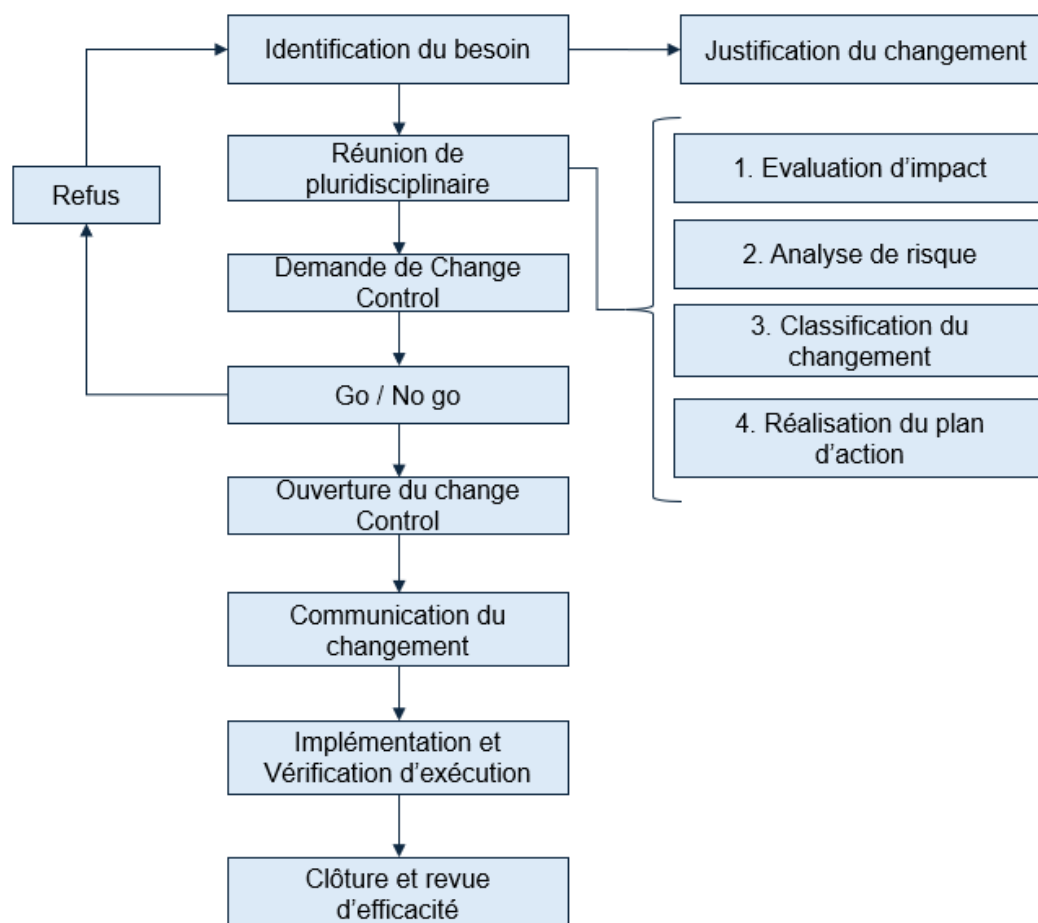


Figure 8 : Processus de changement

F. Rôle de la certification et de l'assurance qualité dans la maîtrise du changement

i. Norme ISO 9001

Dans cette partie nous parlerons rapidement de la norme ISO9001 afin de pouvoir comprendre comment sont gérés les outils qualité au sein d'une entreprise pharmaceutique.

Cette norme n'est pas opposable ni nécessairement applicable dans une industrie pharmaceutique mais permet à celle-ci d'avoir des méthodes pour plusieurs projets de l'entreprise. La norme ISO 9001, dans le contexte du changement va nous aider à l'organiser, l'harmoniser, et la structurer par le biais de différentes méthodes.

La norme ISO 9001 a été revue en 2015, en se basant sur plusieurs principes, certains d'entre eux sont en relation directe avec la gestion du changement dans l'entreprise pharmaceutique.

Ces processus liés sont (7):

- L'approche processus : est la pierre angulaire du système. Un système de management est constitué de processus qui interagissent les uns avec les autres. Le pilotage de ces interactions permet à un organisme d'atteindre ses objectifs par la compréhension des conséquences de ses interactions sur les autres processus. Un résultat escompté est atteint avec plus d'efficacité et d'efficience si les activités et les ressources associées sont gérées comme un processus. Identifier, comprendre et gérer des processus corrélés comme un système, contribue à atteindre ses objectifs avec efficacité et efficience.
- L'amélioration continue : vise à améliorer les performances pour satisfaire aux exigences du client et accroître sa satisfaction. La démarche de l'amélioration continue est de viser la performance, en identifiant les non-conformités et les causes, en sortir des solutions durables, et suivre l'évolution, pour les ancrer dans les habitudes, tout en remettant en question ces principes.

Principes de la roue de Deming : les améliorations sont en constante évolution via des routines de remise en question des processus établis.

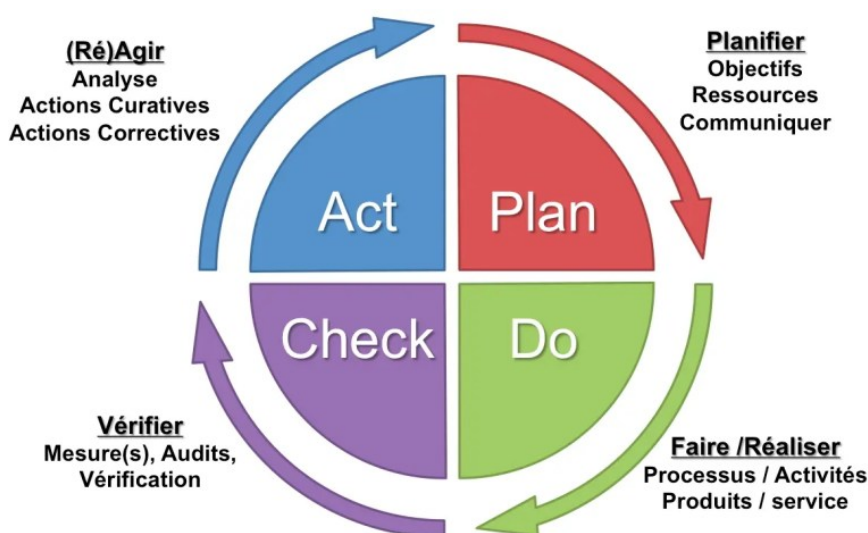


Figure 9 : Roue de Deming (21)

- La prise de décision fondée sur des preuves et la gestion des relations avec les parties intéressées : l'analyse des faits, des preuves et des données conduit à une plus grande objectivité et à la réduction de l'effet d'incertitude. Plus la direction possède des éléments tangibles, et plus la prise de décision est qualitative.

ii. Le système de management de la qualité appliqué dans l'industrie pharmaceutique

Une entreprise pharmaceutique est soumise à l'innovation et à des réorganisations, ceci challenge les entreprises. Avec le système de management de la qualité décrite dans la norme ISO 9001, lorsqu'un changement survient la méthode est nécessaire pour l'appréhender et en maîtriser les risques.

La personne qualifiée décrite dans l'annexe 16 des BPF est alors au centre du changement lorsqu'il touche à la qualité du produit. En ayant la connaissance du produit, la personne qualifiée peut donc mesurer l'impact et le limiter sur la qualité.

L'assurance qualité aussi encadre le changement pour assurer que les modifications soient maîtrisées dans tous les services impactés par celui-ci. Il gère ainsi tous les processus inhérents aux changements (11) :

- Évaluation d'impact
- Modification de procédures
- Qualification ou validation d'équipement et de procédés
- Formation et communication au personnel
- Suivi et surveillance de la mise en œuvre

La certification et l'assurance qualité allant de pair, elles nous assurent la qualité du produit a posteriori en validant chaque étape du changement. Il passera par plusieurs étapes avant d'être appliqué sur un site de production pharmaceutique. Il nécessite pour son application plusieurs étapes après sa demande et son évaluation pluridisciplinaire entre les personnes impactées par celui-ci.

Deuxième partie : Cas Pratique d'une usine de médicaments dérivés du sang

II. Contexte du cas pratique

L'entreprise du cas pratique est une entreprise publique de médicaments biologiques. Elle est spécialisée dans le développement, la fabrication et la commercialisation de médicaments destinés à des patients souffrant de pathologies graves et souvent rares. Elle détient actuellement des biomédicaments qui sont soit des protéines recombinantes soit des médicaments fabriqués à partir du plasma humain. Ces derniers sont vendus dans plus de trente pays à travers le monde.

Pour les médicaments produits à partir du plasma humain, appelés également médicaments dérivés du sang (MDS), l'entreprise possède un savoir-faire spécifique et une haute maîtrise technologique. Il existe plus de 300 protéines différentes dans le plasma humain. L'objectif est donc de fractionner la protéine recherchée en l'isolant et en la purifiant. Les médicaments fabriqués interviennent dans 3 domaines thérapeutiques majeurs : L'immunologie, l'hémostase et les soins intensifs.

La matière première est le plasma humain, l'entreprise se fournit auprès de l'Établissement Français du Sang (EFS), d'Europlasma pour les différents pays européens et American Plasma aux États Unis. L'entreprise est chargée de répondre aux besoins nationaux en santé publique, en particulier pour le traitement des maladies rares. Cette tâche comprend la distribution en priorité, en France, des médicaments dérivés du sang. Ce sont des médicaments injectables. Par conséquent, ces derniers doivent être stériles, apyrogènes et aparticulaires.

Des étapes de sécurisation biologique permettent d'éliminer la présence potentielle de prions et de virus pouvant provenir de la matière première plasmatique. Un environnement maîtrisé est indispensable pour éviter tout risque de contamination du produit pharmaceutique.

Les médicaments sont ensuite vendus directement aux hôpitaux français ou importateurs étrangers (export). Dans le développement du site, le défi était de construire une usine nouvelle génération qui regrouperait toutes les étapes de production, de la purification à la répartition pour 3 produits phares de l'entreprise. L'objectif de cette nouvelle usine est de tripler la production de ceux-ci et de déposer les dossiers (BLA) en prévision de la vente au marché américain.

	France	Europe	Export	US
Produit A	Variation	Variation	Variation	N/A
Produit B	Variation	Variation	Variation	BLA
Produit C	Variation	Variation	Variation	BLA

Tableau 4 : Type d'impact réglementaire par produit en fonction du marché

A. Annexe 14 des BPF : Fabrication des Médicaments Dérivés du Sang ou du Plasma Humain

Dans le cas d'une usine de médicaments dérivés du sang, une annexe spécifique des BPF explique minutieusement comment doit être cadrer le changement.

Cette annexe nous décrit le périmètre des médicament dérivés du sang : de la collecte à sa fabrication jusqu'à sa commercialisation. Ainsi les conditions de fabrication concernant le milieu, les méthodes, matières et matériels y sont détaillés.

Ci-après les détails concernant le système de changement autour de ces médicaments dérivés du sang ou du plasma.

- « *Un système formalisé de maîtrise des changements doit être mis en place afin de planifier, évaluer et documenter tous les changements susceptibles d'avoir une incidence sur la qualité ou la sécurité des produits, ou sur leur traçabilité. L'impact potentiel des changements proposés doit être évalué. La nécessité d'un contrôle et d'une validation supplémentaires, notamment en ce qui concerne l'inactivation virale et les étapes d'élimination, doit être déterminée.* »(22)

L'annexe 14 concerne les médicaments dérivés du sang, qui sont également classés comme des médicaments biologiques. Un aspect crucial de la fabrication des médicaments dérivés du sang est la nécessité de mettre en œuvre des mesures rigoureuses d'élimination et d'inactivation des virus, ainsi que de contrôle des agents infectieux.

Elle met en lumière l'importance d'avoir un système de gestion des changements structuré comprenant la planification, l'évaluation et la documentation de tous les changements.

Ce système du changement doit être robuste pour pouvoir tracer tout type d'intervention ou incidence ayant un impact produit afin de permettre la traçabilité des matières utilisées, de garantir la traçabilité ascendante des produits (pouvoir à partir

d'un flacon de médicament dérivé du plasma remonter aux fractions utilisées pour fabriquer ce médicament et ainsi remonter aux donneurs).

B. Médicament d'Intérêt Thérapeutique Majeur (MITM)

Les médicaments produits par la société sont des médicaments dit MITM (voir annexe ANSM liste des MITM). Des médicament MITM sont des médicaments à intérêt thérapeutique majeure.

Selon le code de la santé publique :

- *« On entend par médicaments ou classes de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur les médicaments ou classes de médicaments pour lesquels une interruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme, ou représente une perte de chance importante pour les patients au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie »(23)*

Il est donc nécessaire pour l'entreprise de prévoir pour chaque médicament :

- Un approvisionnement approprié et continu
- Un plan de gestion des pénuries afin de prévenir en cas de risque de rupture et d'approvisionnement

i. Approvisionnement approprié et continu

« Ils approvisionnent de manière appropriée et continue tous les établissements autorisés au titre d'une activité de GR (grossiste-répartiteur) afin de leur permettre de remplir les obligations de service public ».(24)

Le titulaire d'AMM d'un médicament MITM se doit de respecter un approvisionnement approprié du grossiste répartiteur. Il ne peut refuser l'approvisionnement national du médicament.

Le laboratoire ne peut donc pas refuser de vendre aux GR pour faire uniquement de la vente directe. Il y a une quantité minimale de produits à vendre obligatoirement aux GR pour qu'ils puissent assurer leur mission de service public.

Les titulaires d'AMM et les exploitants constituent un stock de sécurité destiné au marché national dans une limite fixée dans des conditions définies par décret en Conseil d'Etat et qui ne peut excéder 4 mois de couverture des besoins en médicament, calculés sur la base du volume des ventes de la spécialité au cours des 12 derniers mois glissants. Pour les MITM selon le code de la santé publique le stock

à avoir est un stock dépendant des ruptures liées à l'année précédente. Selon les caractéristiques du médicament le stock peut descendre à 2 mois (25).

L'entreprise doit mettre en place un numéro d'urgence disponible 24h/24h afin de palier à une urgence hospitalière en cas de rupture du produit.

ii. Plan de gestion des pénuries

Un PGP est obligatoire pour tous les MITM, une appréciation des risques et failles doit être identifiée :

- Selon le processus de distribution et approvisionnement du produit fini, et le processus de fabrication (approvisionnement de la matière première),
- Stock de prévention/sécurité
- Définition d'une spécialité pouvant être une alternative au médicament.

Dans ce dossier l'impact patient de ne pas être traité par ce médicament doit aussi être évalué, sur la gravité du manque de traitement et sur l'évolution de la maladie

Chaque risque sera accompagné d'une gestion du risque viable en cas de rupture du médicament, pour lequel l'entreprise doit s'engager et y sera figuré dans le PGP. (26)

Dans ce dossier doit être référencé les niveaux de stock demandés par les sites de stockage, les sites de fabrication, et les GR distributeurs des spécialités.

C. Demande d'Autorisation d'Ouverture d'Établissement (DAOE)

Dans le cadre du nouveau site de fabrication, une demande d'ouverture d'établissement pharmaceutique a dû être initiée. Ce dossier comprend l'objet de la demande, les informations concernant la demande sont (27) :

- Le PR (pharmacien responsable)
- Le PRI (pharmacien responsable intérimaire)
- Les informations de l'établissement (description, plan, environnement du site, implantation des équipements).
- Ainsi qu'une note technique avec comme informations les modalités de mise en œuvre des opérations pharmaceutiques réalisées dans l'établissement : matières premières, opération de fabrication et conditionnement, produits finis, validation des procédés de fabrication, contrôle qualité)

Si nous sommes dans le cadre d'une importation de fabrication de produits, cela devra être spécifié et décrit de manière précise.

Une décision sera délivrée par l'ANSM soit sur base du dossier fourni, soit à la suite d'une visite d'instruction de la demande d'ouverture d'établissement sur le site demandeur (25).

III. Analyse de la stratégie de changement

A. Stratégie de changement de l'entreprise

i. Gestion du changement appliqué au site de production

a) Organisations des demandes de changement industriel

Dans l'organisation de l'entreprise un comité des demandes de changements industriels est organisé chaque semaine afin d'évaluer de manière pluridisciplinaire la demande d'un changement avec ses impacts associés. La réunion de consolidation est réalisée en présence de l'AQ, le responsable du processus et des experts métiers. Le changement doit être compréhensible et clair par toute personne extérieure au sujet. Le responsable du changement doit avoir identifié l'objectif, le périmètre, et la solution technique du changement. Ils sont étudiés via des analyses de risques pour identifier les risques et estimer leurs occurrences. A l'issue de la réunion de consolidation, la demande (via formulaire) d'autorisation d'ouverture de changement est soumise au manager du processus afin qu'un numéro chrono lui soit attribué ainsi que les indicateurs DCI du secteur.

Avant l'implémentation du plan d'action du changement, les critères d'atteinte de l'objectif du changement sont renseignés afin de statuer in fine sur la réussite de celui-ci. Les responsables d'actions réalisent et documentent les actions selon les délais impartis et les règles définies au sein des bonnes pratiques documentaires. Le responsable du changement vérifie la complétude de chaque action réalisée ainsi que l'exhaustivité des lots impactés (si applicable) avant de l'approuver. La mise en application est autorisée par l'AQ du secteur lorsque l'ensemble des actions de mise en application est réalisé et clôturé.

Lorsqu'un changement est mis en place, un plan d'action est déroulé pour le délimiter et le maîtriser. Les actions vont être séparées en 2 types :

- Actions de mise en application (MEA)
- Action de mise en exploitation (MEE)

Les MEA permettent de réaliser les étapes amont du changement : modification de SOP, réalisation des protocoles d'essais, réalisation des premiers tests. Ces actions cadrent le changement afin de l'effectuer selon des procédures applicables. Ces actions sont des prérequis à la mise en place du changement. Une fois ces actions

réalisées, la mise en exploitation peut commencer, ces actions permettent la mise en œuvre du changement pour le mettre en place en routine. Le changement est par la suite clos par l'AQ responsable du changement.

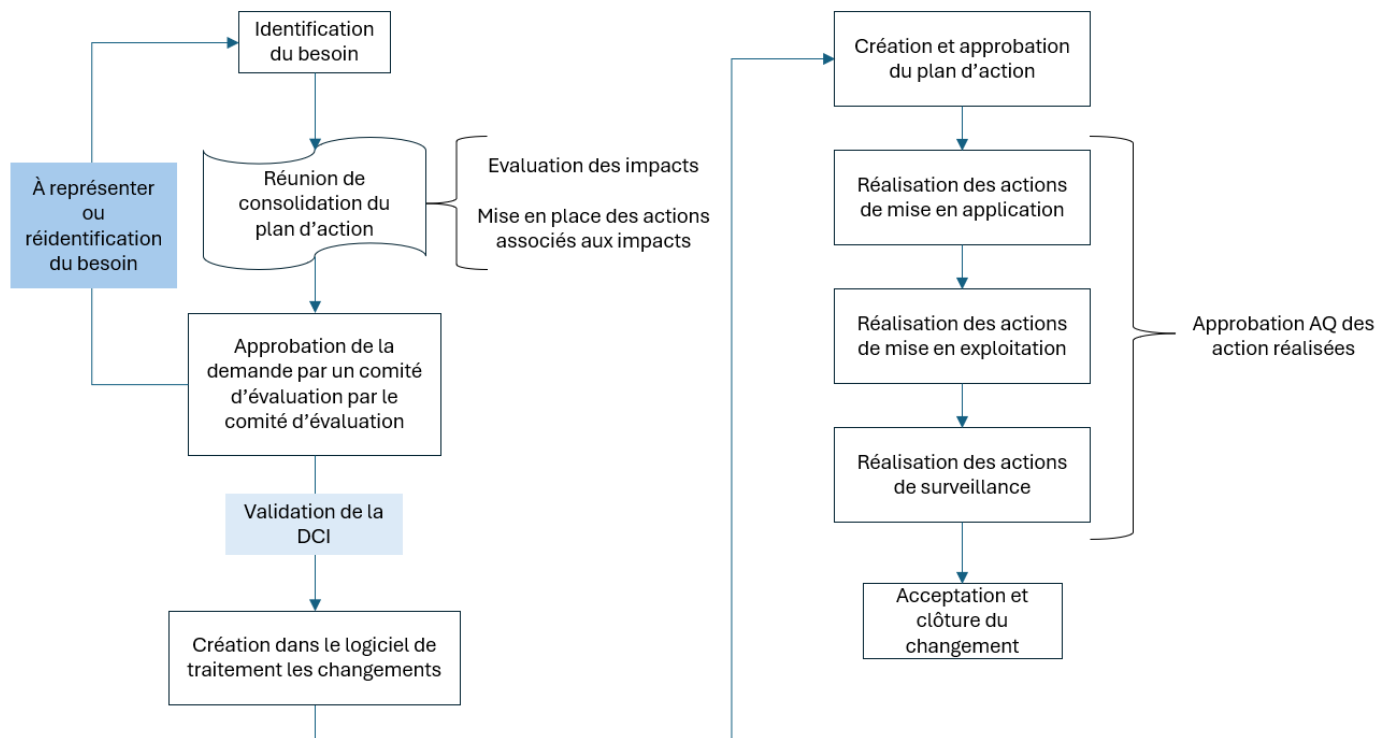


Figure 10 : Processus du changement interne au cas pratique

ii. Différents types de changements

Le changement au sein de l'entreprise est traité par niveau d'impact, 4 niveaux de criticités sont définis :

- Niveau I : Impact réglementaire et impact état qualifié / validé
- Niveau II : Impact réglementaire sans impact état qualifié / validé.
- Niveau III : Impact qualification/validation sans impact réglementaire.
- Niveau IV : Changements autres (ex : systèmes internes ; procédés internes)

Comme vue dans la partie réglementaire les changements, si identiques, peuvent être rassemblés. Ils sont identiques si les critères suivants sont applicables :

- Même composant/ matière
- Même fonctionnalité / caractéristique (taille, diamètre, surface, média, porosité)
- Même cas d'emploi
- Même fabricant
- Mêmes conditions d'installation

Ces niveaux de changements appartiennent à une stratégie d'entreprise. Ce processus est appelé Demande de changement industriel (DCI) : Elle permet de balayer tous les impacts potentiels sur chaque produit.

Avec les choses précédemment vues dans la partie réglementaire, les types de variation entre l'EMA et l'entreprise peuvent être comparés. Effectivement nous pouvons regrouper les changements de type I et II avec les variations de type IB et II. Ces types de changement concerne l'impact réglementaire d'une variation, donc précisément les attributs produits déclarés à la demande d'AMM d'un médicament aux autorités de santé. Ils peuvent faire partie du périmètre d'une variation IB si l'impact sur le produit est maîtrisé. Dans plusieurs cas, une variation majeure de type II peut être diminuée à un changement mineur / modéré de type IB (3).

Enfin, les changements de type 3 et 4 seront des variations mineures de type IA ou IB, avec un impact réglementaire nul ou modéré. Par exemple un changement d'équipement à l'identique peut nécessiter de nouvelles phases de qualification d'installation, de qualification opérationnelle ou de performance mais ne changeront en aucun cas un procédé validé ou un attribut produit. Cela peut être aussi un changement :

- De procédures internes sur un systèmes qualité
 - La gestion des déviations
 - La gestion du changement.

Pour chacun de ces changement une analyse de risque est réalisée afin de parcourir l'ensemble des impacts.

	Variation de type IA	Variation de type IB	Variation de type II
Changement de type I		X	X
Changement de type II		X	X
Changement de type III	X	X	
Changement de type IV	X		

Tableau 5 : Corrélation niveau de changement interne et réglementaire

iii. Cas pratique : Implémentation d'une nouvelle usine de production et un nouveau laboratoire de contrôle

Dans cette partie nous détaillerons les changements nécessaires à une nouvelle usine de production. En essayant d'allier les communications réglementaires, les conditions établies générales pour des produits biologiques et stériles et par la suite les comparer aux changements effectués pour un nouveau site de production de médicaments dérivés du sang. Avec ce cas pratique, nous devons prendre en compte la construction de 2 établissements :

- Le bâtiment de réception, fabrication et répartition
- Le laboratoire de contrôle.

a) Stratégie de dépôt des variations

La stratégie suivie par l'entreprise visait à transférer les produits du site de production A (site donneur) vers le site de production B (site receveur).

La soumission s'effectue en 2 temps :

1. PACMP
2. Dossier de Variation

Cette stratégie permet de gagner du temps sur le retour des autorités de santé.

- Variation classique de type II : réponse dans les 12 mois
- PACMP + Variation : 6 mois

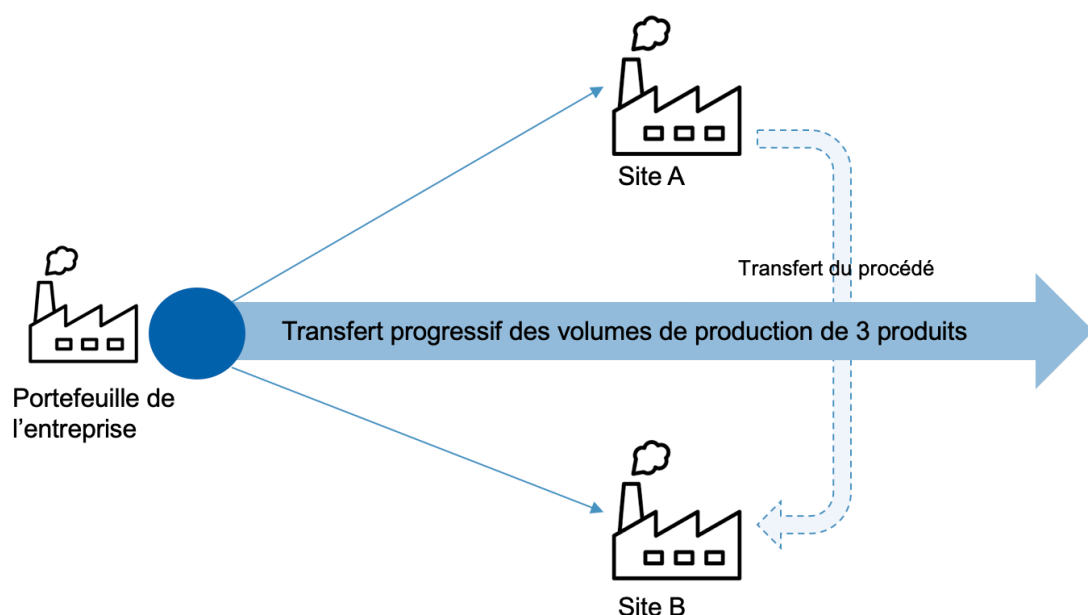


Figure 11 : Transfert du site A vers B

Pour cette nouvelle usine, les changements concernent le transfert de 3 produits et la création d'un nouveau laboratoire de contrôle. Cette stratégie vise en premier lieu à augmenter la taille d'un lot d'un produit et d'effectuer les contrôles analytiques sur place.

Le transfert des produits nécessitera un rapport de validation de comparabilité (28) et des études de stabilité pour prouver que les lots produits sur le nouveau site sont comparables et que l'efficacité, la qualité et la sécurité des produits finis sont similaires ainsi que la traçabilité de ceux-ci.

La connaissance des produits et la littérature existante permettent de déterminer les attributs produits spécifiques à l'entreprise (comme décrit dans l'ICH Q8) :

- Définition du produit : « Target Product Profile ».
- Identification des attributs qualité critique : Liste des CQA.
- Identification des facteurs de risques : Liste des paramètres procédés critiques.
- Réalisation d'études pour réduire les risques identifiés : étude de robustesse, procédé et exercice de validation.
- Mise en place de la stratégie de contrôle : liste des contrôle in process, à la libération du lot et contrôle des CPP.

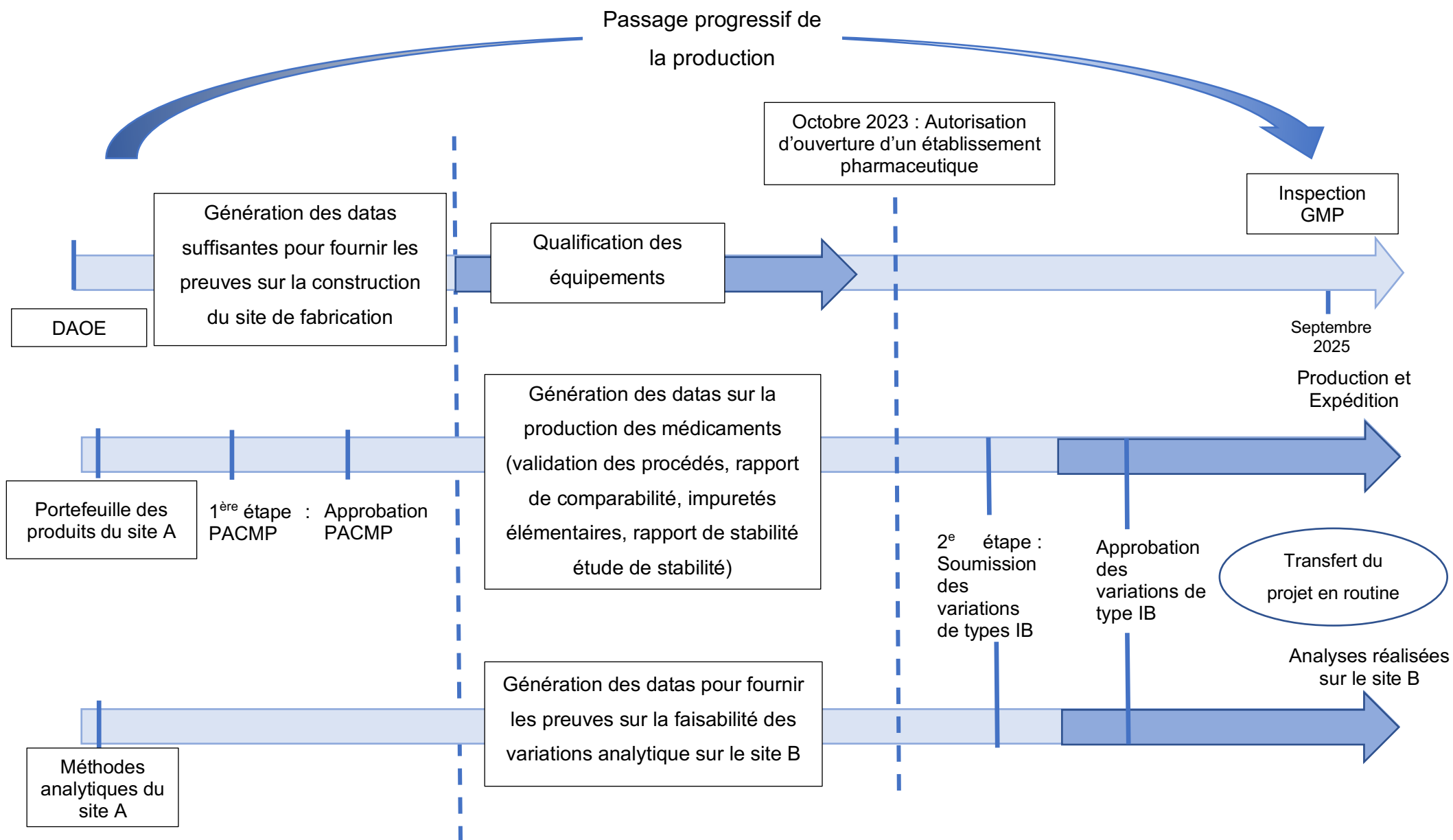


Figure 12 : Stratégie réglementaire d'un nouveau site de fabrication de médicaments dérivés du sang

b) Construction d'une usine de fabrication

Parmi les évolutions prévues sur ce site, la taille des lots pour ces trois produits sera multipliée d'un facteur trois. Cette montée en échelle est rendue possible grâce à l'intégration d'équipements de nouvelle génération, offrant des performances accrues, ainsi que par l'optimisation des paramètres procédés. Elle implique aussi un redimensionnement des installations, incluant un changement de la surface des filtres, des lignes de conditionnement et des cuves par des unités de capacité supérieure, afin de garantir la conformité de production à grande échelle.

Selon les exemples de la commission européenne, plusieurs cas font référence à notre problématique. Selon ces changements, nous pouvons effectuer une analogie entre la stratégie empruntée et les exemples.

Il est effectivement inscrit que le QbD de l'ICH Q8 peut être appliqué à une augmentation ou un changement de site pour des produits déjà existants.(29) Les données du design de l'espace seront effectuées selon les programmations de changement, les données produits et procédés et selon les différents prérequis (conditions établis) pour garantir la qualité finale du produit. Un nouveau site de fabrication doit pouvoir garantir selon le design de l'espace des critères égaux ou plus élevés. Les enjeux d'un changement de sites seront donc évalués dans la demande de changement industriel où chaque potentiel impact est atténué via des actions mises en place par l'équipe pluridisciplinaire.

c) Construction d'un nouveau laboratoire de contrôle

La construction d'un nouveau laboratoire de contrôle ne faisait pas partie à l'origine du projet de la nouvelle usine. Par la suite, il a été décidé d'en construire un, afin de permettre le contrôle au cours de la production (IPC : in process control), les contrôles environnementaux des zones et les contrôles microbiologiques. Réaliser les analyses sur le site de production permet de gagner du temps sur les contrôles analytiques des produits normalement prévus sur le site A. Ce laboratoire permet donc in fine la mise à disposition des résultats plus rapide pour la libération des lots.

Un transfert de 19 méthodes analytiques est effectué pour le nouveau site B. Le transfert analytique se base sur les preuves de validation analytique de la répétabilité, la reproductibilité des méthodes du receveur versus site donneur.

B. Comparaison des exemples du journal officiel de l'Union Européenne et du cas pratique

Dans cette partie nous associerons les exemples cités au projet d'un nouveau site de fabrication et sa stratégie. Dans la première colonne nous aurons les exemples cités dans le journal officiel de l'union européenne avec en deuxième colonne le type de variation associée aux exemples et dans la dernière colonne la stratégie du projet de la nouvelle usine et du nouveau laboratoire de contrôle.

Exemple du journal officiel de la commission européenne (3)	Variation proposée	Stratégie du projet
<i>Remplacement ou ajout d'un site de fabrication pour une partie ou la totalité du procédé de fabrication du produit fini</i> - Site nécessitant une inspection initiale ou spécifique à un produit	Variation majeure de type II	Transfert des produit I, II et III vers le site B Avec une DAOE
<i>Changement d'importateur, des modalités de libération des lots et des essais de contrôle de qualité du produit fini</i> - Remplacement ou ajout d'un site où ont lieu les essais/les contrôles des lots pour un médicament biologique/immunologique, les méthodes d'essai appliquées dans ce site étant des méthodes biologiques/immunologique - Remplacement ou ajout d'un fabricant responsable de l'importation et/ou de la libération des lots ▪ Avec essais/contrôles des lots pour un médicament biologique/immunologique, les méthodes d'essai appliquées dans ce site étant	Variation de type II	Médicaments concernés : médicaments biologiques dérivé du plasma sanguin Ajout d'un site de fabrication avec son laboratoire de contrôle Libération des lots effectués sur le site B, avec laboratoire IPC sur le site B (transfert de méthode) Transfert de méthode analytique vers le site B

<i>des méthodes biologiques, immunologiques ou immunochimiques</i>		
<i>Changement de la taille du lot (y compris la classe de taille du lot) du produit fini</i> - <i>L'échelle pour un médicament biologique ou immunologique est augmentée/diminuée sans changement du procédé (par exemple duplication d'une ligne)</i>	Variation de type IB	Augmentation de l'échelle de production de lots des produits I, II, III
<i>Introduction d'un protocole de gestion des modifications après autorisation relatif au produit fini</i>	Variation de type II	Variation post AMM de 3 produits finis → Stratégie de changement proposée via un PACMP pour une variation majeure de type II
- <i>Mise en œuvre de changements prévus dans un protocole approuvé de gestion des modifications</i> ○ <i>Mise en œuvre d'un changement pour un médicament biologique / immunologique</i>	Variation de type IB	Soumission d'un protocole de gestion du changement via PACMP et dépôt de variation de type IB par dénomination commerciale après approbation du protocole de gestion du changement

Tableau 6 : Comparaison des variation cas pratique et du journal officiel de la commission européenne

PI : Lignes marquées en bleu sont les lignes correspondantes à la stratégie adoptée par l'entreprise.

Après cette analyse, nous observons que la stratégie adoptée par l'entreprise est bien celle décrite dans ces exemples (Cf ligne orange du tableau 5). Un PACMP a été réalisé avant de déposer la variation majeure de type II afin de communiquer aux autorités de santé les méthodes employées et les échelons, ainsi que l'analyse de risque du transfert méthode et produit et de prouver la mitigation du risque.

La réalisation d'un PACMP a permis à l'entreprise de gagner 5 mois sur une stratégie classique sans PACMP. Après l'approbation de la variation de type II, assez de preuves et de données ont été récoltées pour assurer une haute similarité de la

production du site A avec le site B. Ainsi le transfert de chaque produit a été réalisé avec une variation de type IB.

i. Types de conditions établies pour des médicaments dérivés du sang

Les conditions établies pour des produits stériles et injectables sont bien spécifiques aux procédés de fabrication, néanmoins certains sont communs pour garantir la stérilité, l'absence de particules et de substances pyrogènes des médicaments. C'est grâce à l'ICH Q8 qu'une entreprise peut définir ces conditions établies.

Plusieurs facteurs interviennent dans l'établissement d'une condition dans les processus de fabrication.

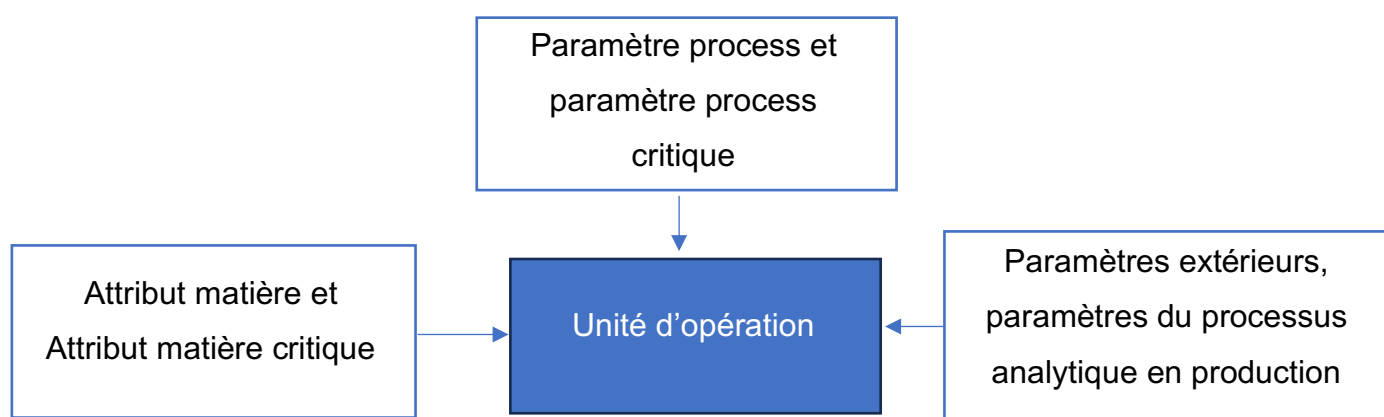


Figure 13 : Facteurs influant à la production d'un produit

Le QTPP est basé sur le risque patient, il définit le profil requis qualité du produit pour garantir au patient un médicament sûr et efficace. Ces QTPP permettent par la suite de donner les attributs qualité du produit (PQA). Ceux-ci sont soumis à des analyses de risques issues du développement du produit ainsi que des analyses de risques selon les impuretés issues des produits ou du procédé et selon les QTPP. A partir de ces PQA sont définis les CQA.(13)

Ces CQA sont basés sur une analyse de risque du produit et ses spécificités, ils permettent par la suite de définir les paramètres critiques du procédé (CPP) et paramètre process qui vont de manière indirecte impacter la qualité du produit (certains peuvent être clés à la qualité : KPP). Ceux-ci permettront à l'entreprise de valider les procédés de fabrication du médicament, selon des paramètres non modulables lors de la fabrication. (15)

Toutes ces spécificités permettent de donner à l'entreprise matière à générer des données pour définir les procédures internes. Si chacun des points précédents ne peut être contrôlé et l'impact qualité ne peut être exclu alors ces paramètres seront

considérés comme des conditions établies. Par conséquent, un changement à un EC nécessitera une soumission aux autorités réglementaires.

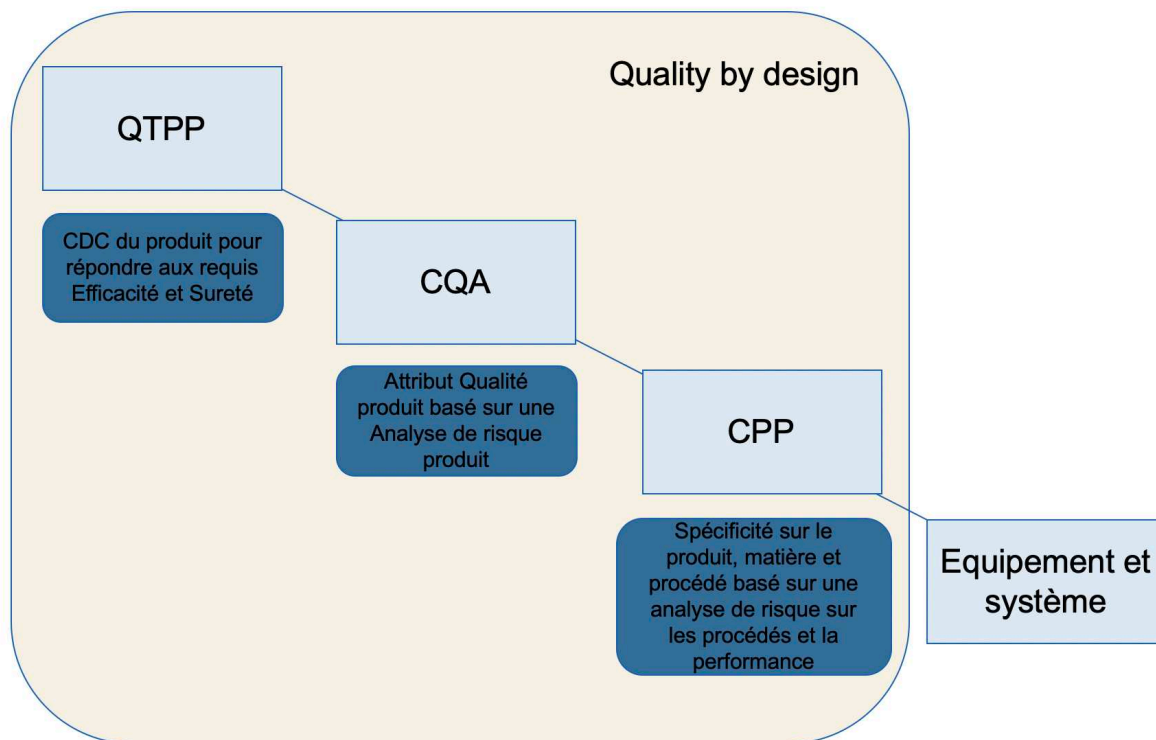


Figure 14 : Définition des Conditions établies à l'aide du quality by design de l'ICH Q8

C. Cartographie des changements du site de production

Selon la stratégie adoptée, l'entreprise a effectué une cartographie des changements pour prendre en compte tous les risques identifiés dans la variation de type 2 (Cf. figure 15)

Selon les justifications réglementaires mentionnées ci-dessus, nous pouvons comprendre maintenant la stratégie annoncée par l'entreprise. Dans la figure ci-dessous nous observons en première ligne les DCI réglementaires, une DCI est égale à une dénomination commerciale.

Ex : Produit 1 : 4 marchés différents = 4 DCI

- France
- Export
- Européen
- US

Chaque lot de validation sera mutualisé pour les différentes autorités de santé.

La deuxième ligne représente la méthode de transfert de chaque produit sur le site B, 1 DCI par produit a été générée sous la responsabilité de la direction industrielle.

Et enfin en dernière ligne, nous observons les DCI par ateliers. Ce sont des DCI de mise en exploitation des différentes zones prévues sur le site ou la mise en place des flux ou des processus qualité propres au site B (archivages, stockages, systèmes informatisés...).

Chacune d'elle englobe la suivante pour valider les changements et prendre en compte tous les impacts potentiels produit. Chaque DCI rendra les livrables nécessaires à l'approbation des variations soumises aux autorités de santé.

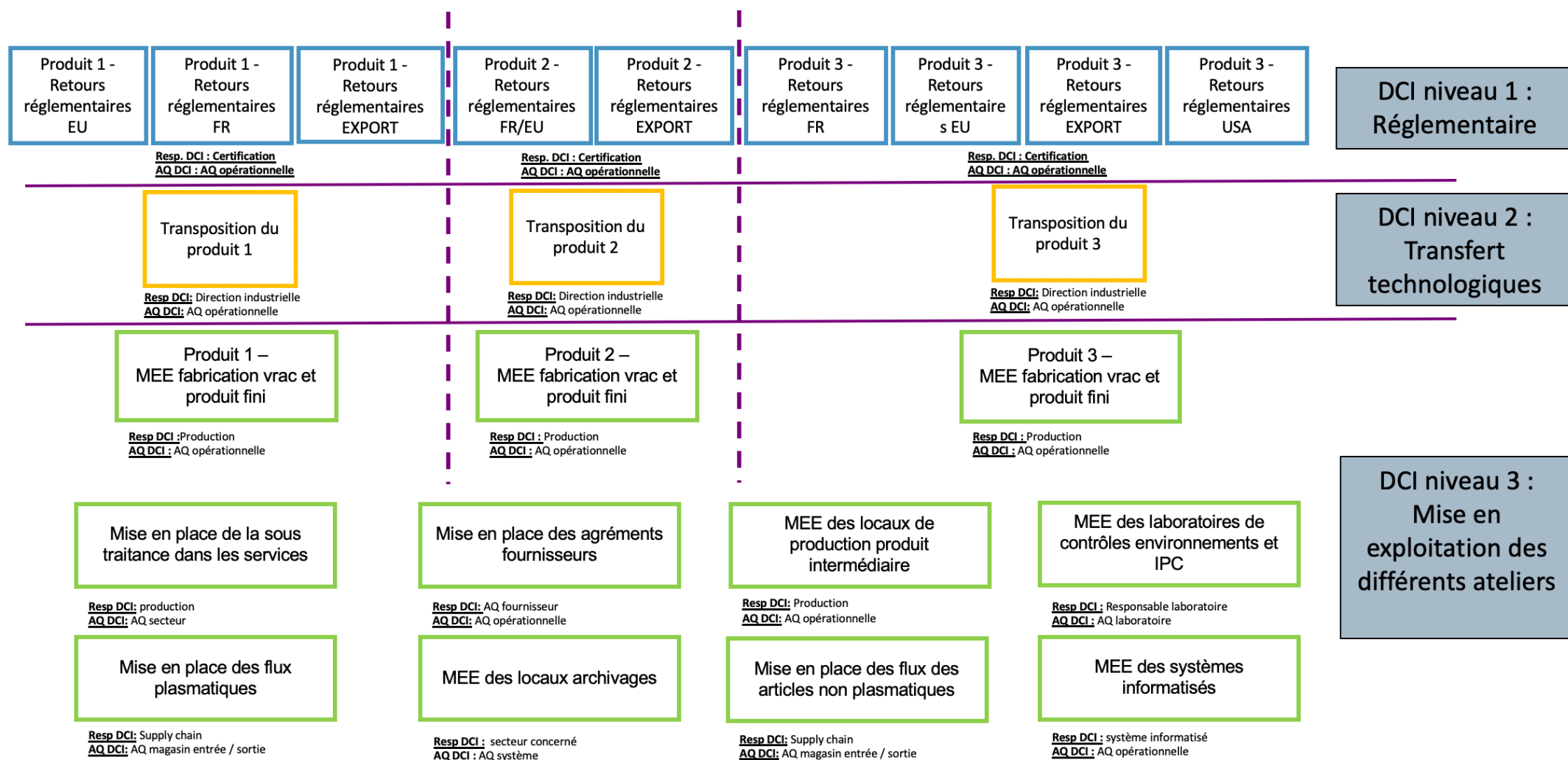


Figure 15 : Stratégie des DCI du cas pratique

D. Études menées pour l’approbation des variations à l’Autorisation de Mise sur le Marché

Pour chaque produit transféré une variation de type IB a été rédigé. La réduction du risque a été justifiée par une démonstration structurée, reposant sur des données robustes et des éléments factuels, conformément aux principes de l’ICH Q9. Cette approche est détaillée dans le PACMP de niveau II, en s’appuyant sur le maintien du niveau de la qualité par la maîtrise des procédés.

Dans celui-ci a été décrit ce que l’on a réalisé pour chacun des produits fabriqués sur le site A versus le site B :

- Un rapport de performance et de validation
- Un rapport de stabilité
- Un rapport de comparabilité.

Pour accompagner cette partie nous donnerons un exemple sur le produit 1 transféré sur le site B.

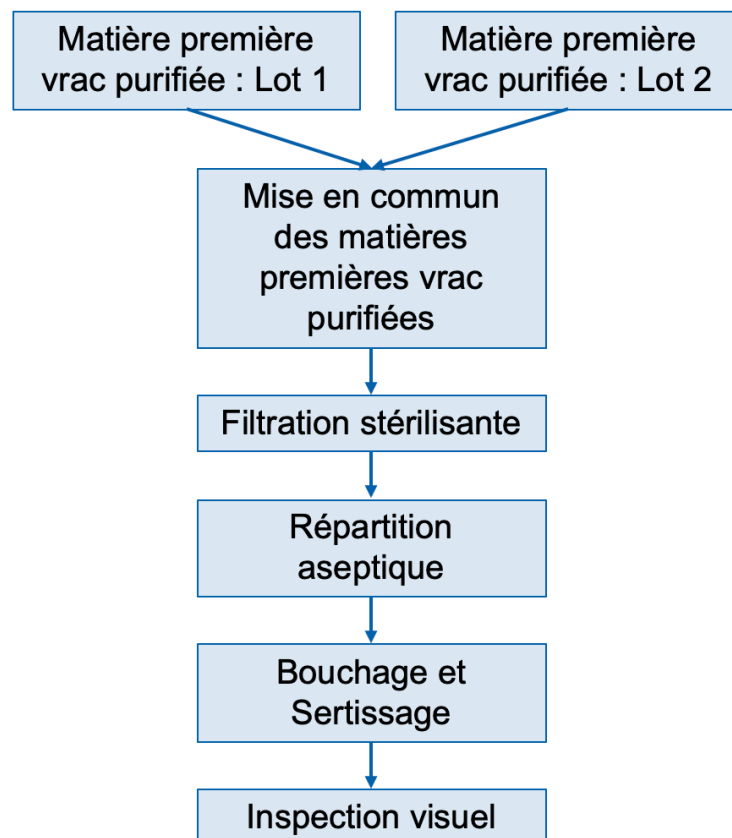


Figure 16 : Étapes du processus de Fabrication du produit 1

i. Performances Qualification et études de validation

Pour chaque produit 4 lots de « *Process Performance Qualification* » (PPQ) ont été produits conformément au PACMP. Le principe général de la validation est de montrer la conformité des CPP dans leur gamme validée/proposée et celle des CQA éventuellement affectée par les étapes du processus de fabrication avec les critères de validation définis pour l'exercice.

Lors du processus de fabrication toutes les étapes du produit vrac au produit fini seront testées.

a) Matière première vrac purifiée (MPVP)

En premier, pour cette étape nous aurons les conditions de transports de l'arrivée du produit vrac dans l'usine de fabrication : une validation du transport à l'arrivée sera réalisée. Les paramètres contrôlés sont les conditions de stockage :

- La température
- La durée.

L'étape suivante est l'étape de poolage des 2 poches de MPVP.

Le paramètre critique à contrôler est l'homogénéité de la solution, elle se vérifie par 3 paramètres :

- Osmolalité (pour démontrer la conformité de la formulation)
- Protéines totales (pour démontrer la conformité de la teneur en ingrédients actifs)
- Polysorbate 80 (ingrédient pouvant être adsorbé sur différents matériaux)

b) Filtration stérilisante

Après le poolage de la MPVP, l'étape est la filtration stérilisante. Elle est réalisée avec un filtre stérilisant de 0,22 µm. Les paramètres de la filtration stérilisante sont :

- Pression différentielle
- Rapport volume/surface de filtration
- Durée totale du contact

Conformément aux exigences de l'Annexe1 des BPF, la performance et la fiabilité des filtres stérilisants sont vérifiées à plusieurs étapes du processus :

- En amont : évaluation par le fournisseur avec des essais de compatibilité chimique et des tests de provocation bactérienne démontrant la capacité de rétention des microorganismes.
- Avant chaque utilisation avec des tests non destructifs

- Après usage avec un second test d'intégrité afin de valider la période antérieure du filtre (preuve rétrospective de la stérilité)

c) Répartition aseptique

Pour la répartition aseptique, le CPP contrôlé est le poids du flacon avant et après remplissage. Pour des médicaments d'intérêt thérapeutique majeure, il faut s'assurer qu'à chaque flacon la quantité de substance active ainsi que le volume extractible du flacon soient conformes.

Par exemple pour un flacon pesé, nous devons nous assurer que le volume extractible est bien respecté. Il sera effectivement respecté en fonction du poids du flacon à vide et le poids du flacon après remplissage. Le respect du volume assurera que le patient recevra une dose administrée conforme à l'attendu pour son traitement.

De plus pour évaluer l'impact du changement sur le produit en question, il sera nécessaire d'analyser des données supplémentaires pour prouver la qualité finale du produit. Ces données seront par exemples :

- Le taux de protéines par flacon
- L'osmolalité qui est un critère d'homogénéité du produit
- Le polysorbate 80

A la fin de la répartition aseptique chaque flacon est inspecté visuellement pour garantir l'absence de particule, chaque flacon avec particule est écarté du lot. Un pourcentage de flacon mis de côté est donc à respecter par lot.

d) Produit fini

In fine, le produit fini est testé selon une taille d'échantillon proportionnelle à la taille du lot.

Pour ce changement des échantillons sont gardées pour :

- Les tests de libération et de validation des procédés
- L'analyse de stabilité
- Échantillon de réserve

ii. Études de comparabilité

La stratégie de comparabilité proposée par l'entreprise a pour objectif de démontrer que les produits finis sont « très similaires », entre la production du site A vers le site B. A savoir que les procédés transférés dans les ateliers de l'usine sont sans impact défavorable sur la qualité, l'efficacité et la sécurité des produits.(28)

Pour effectuer ces études de comparabilité, des lots produits sur le site A sont identifiés (au moins 2 par méthodes de fabrication), et les lots comparés aux lots de validation (30).

Pour cette étude chaque étape de fabrication comme décrit dans la figure 16 sont testés.

Les données comparées sont identifiées comme ci-dessous, pour chaque étape et chaque matériel concerné par la modification proposée, les essais à réaliser dans le cadre de l'étude de comparabilité. Pour chaque test, l'étape du processus à tester est également définie. Cette étape est la première étape après la modification pour laquelle des données historiques antérieures à la modification sont disponibles, ce qui permet la comparaison.

Étape du processus	Risque potentiel identifié	Impact du risque identifié sur les PQA	Stratégie de contrôle	Méthode de test	Étape du processus pour le tester
--------------------	----------------------------	--	-----------------------	-----------------	-----------------------------------

Tableau 7 : Exemple de tableau d'identification des critères de comparabilité

Par exemple sur un CPP identifiés comme la température et le temps de transport, l'impact sur le produit est sur son activité biologique et sa rupture de stérilité. Les paramètres surveillés seront donc les conditions de transport à l'arrivée du produit.

Ou encore la dégradation du produit durant le processus de fabrication, des analyses seront portées sur les taux de protéines de dégradation identifiés lors du développement du produit. Elles seront analysées via des méthodes de laboratoire transférées aux site B, comme des chromatographies d'exclusion de taille.

Le rapport de comparabilité est donc effectué sur la littérature acquise par la société aux cours des années ainsi que des méthodes statistiques. De toutes ces données en ressortent des CQA qui serviront aux autorités de santé comme preuves pour l'acceptation des variations. Les attributs qualités nécessiteront pour chacun d'eux des résultats conformes.

iii. Rapport de stabilité

Les derniers essais requis dans le cadre du changement sont les études de stabilité pour chacun des produits. Étant donné que la durée de péremption du produit est de 3 ans, les études de stabilité doivent couvrir cette période complète. Chaque lot de validation est placé en étude de stabilité selon les conditions définies dans le protocole. Pour la soumission à l'ANSM, un rapport préliminaire incluant les données sur 3 mois est fourni, tandis que pour l'EMA des résultats à 6 mois sont requis dans le dossier initial. L'étude se poursuivra jusqu'au terme des 36 mois afin de confirmer la péremption revendiquée.

Il est à noter que selon l'ICH Q5C et l'ICH Q1A les échantillons sont mis en stabilité dans la position inversée (31) (32). Afin de :

- Simuler un contact prolongé du produit avec les composants du bouchon
- Mettre en évidence des potentiels phénomènes de relargage
- Effectivement lors de mise en stabilité, il est aussi étudié le taux de substances
- Étudier la compatibilité avec les matériaux en contact produit
- Confirmer l'intégrité du système de fermeture

De plus les échantillons seront répartis dans l'ensemble de la pièce de stockage pour être représentatif des conditions de stockage. Les analyses décrites ci-dessous permettront de confirmer l'absence d'impact du changement sur la qualité du lot.

Pour le Produit 1, pris en exemple depuis le début du cas pratique, les études de stabilité sont réalisées à l'aide de 2 méthodes :

Les rapports de stabilité des produits seront évalués selon 2 méthodes (33) :

- Méthode standard
- Méthode accélérée

La méthode standard est le stockage de produit durant 36 mois de $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ et $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. La méthode accélérée est réalisée durant 6 mois à $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

Lors de ces études de stabilité plusieurs analyses qualitatives y sont décrites :

- L'apparence de la solution (couleur, opalescence et particules visibles)
- pH
- Protéine totale
- Distribution des tailles moléculaires
- Activateur de prékallicréine
- Polysorbate 80
- Glycine

- Intégrité du conditionnement primaire
- Analyse microbiologique : stérilité et endotoxines
- Analyse fonctionnelle : présence anticorps (HBV, HBA, anticorps anti tetanos, anticorps anti diphtérique, Fonction Fc)

De plus lors de cette phase de stabilité, il est surveillé que les impuretés élémentaires liées à un lot du site A n'augmentent pas significativement sur le site B avec l'augmentation de volumétrie (34).

Les points de contrôles des échantillons sont réalisés sur les temps suivants :

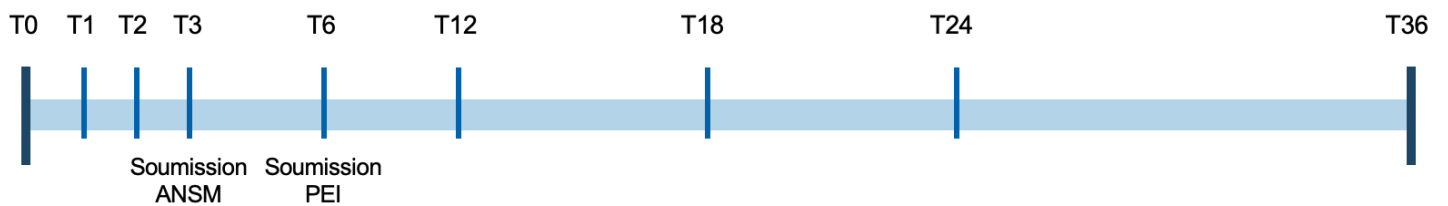


Figure 17: Ligne du temps de l'étude de stabilité du Produit 1

Efficacité de la stratégie de changement et évolution de la réglementation

Dans cette thèse nous avons exposé les changements et ses particularités réglementaires. Pour la mise en œuvre de variation AMM, deux approches sont possibles : la procédure classique qui consiste à soumettre le dossier de variation et d'attendre le retour des autorités de santé sur le changement. Ou via la méthode dite « accélérée » où l'entreprise anticipe le changement, expose les risques du changement ainsi que sa gestion mise en place pour le maîtriser.

Avec le cas pratique exposé, nous avons compris que la stratégie de l'entreprise était de réaliser un PACMP pour une variation majeure de type II qui exposait le protocole de changement. Ce qui a permis de réaliser pour chaque produit une variation « mineure » de type IB. Comme vu précédemment plusieurs variations ont été déposées pour chaque produit par autorité de santé. Selon les prérequis désirés par chaque autorité de santé, les demandes de variations sont différentes. Dans notre cas la différence entre chaque était la durée du rapport de stabilité. Pour l'ANSM un rapport de stabilité a été effectué sur 3 mois et pour l'EMA 6 mois. Cette différence s'explique non pas par une différence entre 2 dénominations commerciales mais en fonction d'une demande différente des autorités de santé.

Comme vu en introduction le contexte réglementaire autour du cycle de vie du médicament est en constante évolution. L'utilisation du PACMP est expliquée dans l'ICH Q12, même si ce n'est pas un requis réglementaire, elle peut être appliquée depuis 2019. Effectivement lors d'un dépôt d'un dossier AMM aux autorités de santé les notions de PACMP ou d'EC n'apparaissent pas encore dans les textes réglementaires opposables, ce n'est donc pas encore un requis. Mais adopter la stratégie de l'ICH Q12 permet à l'entreprise d'annoncer sa stratégie de variation et d'être transparent face aux autorités, et donc de gagner du temps sur l'approbation de la variation. La prochaine pour les entreprises titulaires de futures AMM est de réaliser le demande d'AMM tout en prenant en compte l'ICH Q12 et en identifiant déjà les ECs des produits. Pour les identifier avant tout éventuelle variation post AMM.

Depuis le 1^{er} janvier 2025, pour des variations de type II ou de type IB, le dossier de soumission doit être réalisé en « worksharing » (35). Une seule demande de modification de type IB ou II concernant plusieurs autorités de santé doit être soumise en une seule demande. Une harmonisation des critères du dossier de soumission (rapport de comparabilité, validation et performance, stabilité) est nécessaire. Cela permet d'éviter les duplications du travail dans l'évaluation du dossier des variations. L'analyse du dossier sera réalisée par l'autorité référente. Dans le contexte de notre cas pratique, réaliser un worksharing nécessitera de grouper la variation de type IB pour l'ANSM et la variation de type IB pour l'EMA. Par conséquent les rapports de stabilité de nos produits seront effectués collégialement sur une durée de 6 mois pour l'ANSM et l'EMA.

Bibliographie

1. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2024 [cité 30 mars 2025]. Procédures d'autorisation de mise sur le marché. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/procedures-dautorisation-de-mise-sur-le-marche>
2. Journal officiel de l'union européenne. RÈGLEMENT (CE) No 1234/2008 DE LA COMMISSION du 24 novembre 2008. 24 nov 2008 [cité 1 mai 2024]; Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32008R1234>
3. Guidelines on the details of the various categorie.pdf [Internet]. [cité 23 mars 2024]. Disponible sur: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC0802\(04\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC0802(04))
4. FDA USD of H and HS. Changes to an Approved Application: Biological Products: Human Blood and Blood Components Intended for Transfusion or for Further Manufacture [Internet]. 2014 [cité 1 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/86137/download>
5. CFR-2023-title21-vol7-sec601-12.pdf [Internet]. [cité 4 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.govinfo.gov/content/pkg/CFR-2023-title21-vol7/pdf/CFR-2023-title21-vol7-sec601-12.pdf>
6. 20230201-guide-bpf-2022.pdf [Internet]. [cité 26 oct 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/02/01/20230201-guide-bpf-2022.pdf>
7. ISO 9001-2015 (1).pdf.
8. ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system.pdf [Internet]. [cité 23 mars 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-guideline-q10-pharmaceutical-quality-system-step-5_en.pdf
9. PIC/S.pdf [Internet]. [cité 30 mars 2025]. Disponible sur: <https://picscheme.org/docview/4234>
10. annexe_15-fr-def.pdf [Internet]. [cité 27 oct 2024]. Disponible sur: https://www.afmps.be/sites/default/files/content/INSP/annexe_15-fr-def.pdf
11. annexe_16._fr_def.pdf [Internet]. [cité 12 févr 2025]. Disponible sur: https://www.afmps.be/sites/default/files/content/INSP/annexe_16._fr_def.pdf
12. ICH Official web site : ICH [Internet]. [cité 29 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.ich.org/>
13. ICH Q8-r2-pharmaceutical-development-step-5_en.pdf [Internet]. [cité 31 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific->

Bibliographie

guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use-considerations-ich-guideline-q8-r2-pharmaceutical-development-step-5_en.pdf

14. ICH Q8, Q9 and Q10 Questions and answers (R5).pdf [Internet]. [cité 31 mars 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ich-guideline-q8-q9-q10-questions-answers-r5_en.pdf

15. ICH_Q9(R1)_Guideline_Step4_2023_0126_0.pdf [Internet]. [cité 29 nov 2024]. Disponible sur: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q9%28R1%29_Guideline_Step4_2023_0126_0.pdf

16. ICH Q10-part III.pdf [Internet]. [cité 30 mars 2025]. Disponible sur: https://www.afmps.be/sites/default/files/content/partie_iii-ich_q10_fr_def.pdf

17. Abraham J. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use. In: Tietje C, Brouder A, éditeurs. Handbook of Transnational Economic Governance Regimes [Internet]. Brill | Nijhoff; 2010 [cité 10 nov 2024]. p. 1041-53. Disponible sur: https://brill.com/view/book/edcoll/9789004181564/Bej.9789004163300.i-1081_085.xml

18. ICH-Q12-technical-and-regulatory-considerations-pharmaceutical-product-lifecycle-management-step-5_en.pdf [Internet]. [cité 4 mai 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-q12-technical-and-regulatory-considerations-pharmaceutical-product-lifecycle-management-step-5_en.pdf

19. ICH Q12 - Rogers - Guidance for Industry.pdf [Internet]. [cité 31 mars 2025]. Disponible sur: https://www.fda.gov/media/148476/download?utm_source=chatgpt.com

20. la-vague-64-a3p.pdf [Internet]. [cité 31 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.a3p.org/wp-content/uploads/2020/02/la-vague-64-a3p.pdf>

21. C-QSE. Cycle PDCA / La roue de Deming [Internet]. Certification QSE. 2016 [cité 31 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.certification-qse.com/cycle-pdca-roue-de-deming/>

22. annexe_14_frdef.pdf [Internet]. [cité 24 mars 2024]. Disponible sur: https://www.afmps.be/sites/default/files/content/INSP/annexe_14_frdef.pdf

23. Chapitre 1er : Définitions. (Articles L5111-1 à L5111-4) - Légifrance [Internet]. [cité 31 mars 2025]. Disponible sur:

Bibliographie

https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006171363/#LEGISCTA000006171363

24. Article L5121-29 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 31 mars 2025]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000048703227
25. Article R5124-49-4 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 31 mars 2025]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043308967
26. 20210722-pgp-lignes-directrices-annexe.pdf [Internet]. [cité 31 mars 2025]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/07/22/20210722-pgp-lignes-directrices-annexe.pdf>
27. ANSM - 2019 - Dossier de demande d'ouverture d'un établissement .pdf.
28. ich-q-5-e-comparability-biotechnologicalbiological-products-step-5_en.pdf [Internet]. [cité 31 mars 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-5-e-comparability-biotechnologicalbiological-products-step-5_en.pdf
29. Abraham - 2010 - International Conference On Harmonisation Of Techn.pdf [Internet]. [cité 10 nov 2024]. Disponible sur: https://database.ich.org/sites/default/files/Q8_Q9_Q10_Q%26As_R4_Q%26As_0.pdf
30. 2006 - Q 1 A (R2) Stability Testing of new Drug Substance.pdf [Internet]. [cité 31 mars 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-1-r2-stability-testing-new-drug-substances-and-products-step-5_en.pdf
31. 2006 - Q 1 A (R2) Stability Testing of new Drug Substance.pdf [Internet]. [cité 23 avr 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-1-r2-stability-testing-new-drug-substances-and-products-step-5_en.pdf
32. ICH Q5C - Quality of Biotechnological Products Stabi.pdf [Internet]. [cité 31 mars 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-topic-q-5-c-quality-biotechnological-products-stability-testing-biotechnologicalbiological-products_en.pdf
33. Q 1 E Evaluation of Stability Data. 2006;
34. ICH-q3d-elemental-impurities-step-5-revision-2_en.pdf [Internet]. [cité 31 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration->

Bibliographie

pharmaceuticals-human-use-ich-q3d-elemental-impurities-step-5-revision-2_en.pdf

35. european-medicines-agency-post-authorisation-procedural-advice-users-centralised-procedure_en.pdf [Internet]. [cité 31 mars 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-post-authorisation-procedural-advice-users-centralised-procedure_en.pdf

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2024/2025

Nom : de Witte

Prénom : Hermine

**Titre de la thèse : GESTION DU CHANGEMENT DANS L'INDUSTRIE
PHARMACEUTIQUE : CAS PRATIQUE D'UNE USINE DE MEDICAMENTS
DERIVES DU SANG**

Mots-clés :

Changement	Médicaments Dérivés du Sang
Variation	Étude de comparabilité
PACM	Étude de Stabilité
ICH Q12	Autorisation de Mise sur le Marché
Risque Produit	Site de production

Résumé : Cette thèse sera exposée en deux parties. La première présentera un état des lieux réglementaire du changement dans l'industrie pharmaceutique, en s'appuyant sur les méthodes décrites dans les différents règlements normatifs. En deuxième partie, nous exposerons un cas pratique concernant une usine de médicaments dérivés du sang. Ce cas pratique expliquera les changements soumis aux autorités de santé ainsi que la stratégie adoptée pour une nouvelle usine de production, en détaillant les risques et les impacts sur les médicaments stériles et injectables.

Membres du jury :

Président du Jury	Mr. Eric Sergheraert	Professeur des Universités	Faculté de Pharmacie de Lille
Jurés	Mme. Carine Foulon	Docteur en Pharmacie Responsable Certification	LFB Arras
	Mr. Florian Wattiez	Docteur en Pharmacie Responsable adjoint AQ opérationnelle	LFB Arras