

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2021

N°77

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Jérémy CHOPINEAU, né le 10 avril 1994 à Gien

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 24 SEPTEMBRE 2021

**Gestion de la conformité réglementaire : un système qualité en place, et
validation d'une application GxP personnalisée.**

JURY

Président :

Mme DOUZIECH Laurence – Pharmacien - Enseignant-chercheur

Membres :

Mme BELLISSEN Emilia - Pharmacien - Qualified Person

Mme SAYSANAVONGPHET Véolyne - Pharmacien - Regulatory Affairs Manager

ANNEE : 2021 - 2022

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAJE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

7 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

37 MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAJE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

2 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

HILALI	Soukaïna	PHARMACOGNOSIE
--------	----------	----------------

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 24.09.2021

L'étudiant

M. Chopineau

Le Doyen de la Faculté

Professeur Véronique Maupoil

Chopineau

REMERCIEMENT

Je tiens tout d'abord à remercier Laurence DOUZIECH-EYROLLES, qui malgré ma demande tardive a accepté d'être ma directrice de thèse et ma présidente de Jury. Elle a su m'apporter de précieux conseils lors de la rédaction de cette thèse.

À Emilia Bellissen, ma directrice de thèse industrielle, qui m'a fait confiance en m'assignant le rôle d'utilisateur référent pour le développement de BRM. Merci également pour sa disponibilité lors de la création de cette thèse.

À Véolyne Saysanavongphet, membre du Jury, mais également ma marraine de Pharmacie depuis ce jour où je l'ai trouvée au WEI 2014. Merci d'avoir mis des offres de stage sur le groupe Facebook de Pharmacie Tours, me guidant ainsi vers mon poste actuel.

À toute ma famille, et plus particulièrement à mes parents, qui m'ont permis d'accéder à ces études, m'ont soutenu dans les bons moments comme dans les plus difficiles, et sans qui je ne serais pas là aujourd'hui.

À Ana Rajic, pour partager ma vie et avoir répondu à mes questions incessantes de français, grammaire et syntaxe tout au long de ce travail.

À tous les autres, avec qui j'ai partagé de bons moments et qui m'ont apporté leur soutien durant ces longues années d'études.

Table des matières

Index des abbréviations

Liste des figures :

Liste des tableaux :

Liste de l'annexe :

Introduction	1
Partie 1 : Dossier d'AMM dans le contexte d'un site de production de médicaments issus des biotechnologies	2
1. La demande d'Autorisation de Mise sur le Marché	2
1.1. Dossier au format CTD	2
1.1.1. Présentation	2
1.1.2. Module 3	5
1.2. Les procédures communautaires	6
1.2.1. Procédure centralisée	6
1.2.2. Procédure de reconnaissance mutuelle	8
1.2.3. Procédure décentralisée	10
1.3. Les procédures nationales	12
1.3.1. USA	12
1.3.2. Japon	12
1.4. Et après ?	13
2. Maintenance du dossier d'AMM : les <i>variations</i>	14
2.1. Définitions	14
2.2. Les différents types de <i>variations</i>	14
2.3. Différentes façons d'évaluer les changements	16
2.4. Lien avec le dossier d'AMM	16
2.4.1. Aux USA	16
2.4.2. En Europe	16
2.4.3. Au Japon	16
2.4.4. Tableau récapitulatif	17
3. Difficulté du maintien en conformité	20
3.1. Multiplicité des pays enregistrés/non-harmonisation	20
3.2. Les enregistrements initiaux ne sont pas non plus identiques	20
3.2.1. Les spécifications	20
3.2.2. La durée de vie du produit	20
3.2.3. Les sites de productions	21
3.3. Cycle de vie du médicament	22

3.4.	Les chronologies	23
3.4.1.	Implémentation après dernière approbation	23
3.4.2.	Implémentation par approbation	27
Partie 2 : Exemple de système qualité en place permettant le maintien de la conformité réglementaire		29
1.	Rappel du procédé de fabrication des médicaments issus des biotechnologies	29
1.1.	Substance active	29
1.1.1.	Processus de production	29
1.1.2.	Processus de purification	30
1.2.	Produit formulé	31
1.2.1.	Remplissage aseptique	31
1.2.2.	Contrôle visuel	31
1.3.	Produit fini	31
2.	Schéma de codage	32
3.	Gestion des paramètres enregistrés dans les dossiers d'AMM	33
3.1.	Gestion des spécifications des produits via les Monographies Qualité du Produit (MQP)	33
3.2.	Gestion des spécifications opératoires via le dossier de lot	34
3.3.	Gestion des matières premières	34
3.4.	Autre paramètre	34
3.5.	Résumé des enregistrements par pays, la fiche de destination autorisée (FdA)	35
4.	Gestion des changements	36
4.1.	Système de gestion des changements internes : Le Processus de Contrôle des Changements (PCC)	36
4.2.	Gestion des changements fournisseurs (CF)	38
4.3.	En cas de types b2 ou c : Création d'un nouveau code matériel	40
4.4.	Modification de la Monographie Qualité Produit (MQP)	40
4.5.	Modification de la fiche de destination autorisée (FdA)	41
4.6.	Le <i>Laboratory Information Management System</i> (LIMS – « système de gestion de l'information du laboratoire »)	42
5.	Utilisation de l' <i>Enterprise Resource Planning</i> (ERP - « Progiciel de Gestion Intégrée ») dans un but réglementaire	43
5.1.	Quésaco	43
5.2.	Des restrictions réglementaires liées aux lots	45
5.3.	<i>Batch Status Key</i> (BSK – « Statut du lot »)	46
5.4.	Les <i>Bill of Materials</i> (BOM – « Recette de Matériel »)	46
5.5.	Calculs de la date d'expiration	47
6.	<i>End to end Process</i>	48
6.1.	Libération des matières premières	48

6.2.	Libération des substances actives et produits formulés	49
6.3.	Libération des produits finis	50
Partie 3 : Développement et Qualification d'un système informatisé aidant à la gestion des restrictions		51
1.	Définition du projet	51
1.1.	Choix de l'application utilisée	51
1.2.	Définition du champ d'application du projet	52
2.	Organisation du projet dans un cadre international.	55
2.1.	Organigramme	55
2.2.	Rôles et responsabilités	56
2.2.1.	Comité de pilotage :	56
2.2.2.	Chef de projet informatique :	56
2.2.3.	Chef de projet business :	56
2.2.4.	Bureau de gestion de projet :	56
2.2.5.	Assurance qualité validation globale :	57
2.2.6.	Utilisateurs référents :	57
2.2.7.	Responsable de la livraison technique :	57
2.2.8.	Équipe technique :	57
2.2.9.	Business Architect :	57
3.	Stratégie de Qualification/Validation du système informatisé	58
3.1.	Définition	58
3.1.1.	Qualification	58
3.1.2.	Validation	58
3.2.	Cycle en V	59
3.2.1.	Catégories de software selon les GAMP 5	59
3.3.	Plan de validation	60
3.3.1.	Business Process Acceptance Criteria (BPAC - spécification des besoins des utilisateurs)	60
3.3.2.	Failure Modes and Effects Analysis (FMEA - « Modes de défaillance et analyse des effets »)	61
3.3.3.	Technical Design Specification (« spécifications de la conception technique »)	61
3.3.4.	Qualification d'installation (IQ)	62
3.3.5.	Les différents environnements	63
3.3.6.	Business Acceptance Tests (BAT- « tests en conditions non validées »)	63
3.3.7.	Change Advisory Board Quality (CAB Q – « Comité d'approbation des changements vers la Qualité »)	63
3.3.8.	User Acceptance Tests (UAT - « Tests de validation »)	64
3.3.9.	Change Advisory Board Production (CAB P – « Comité d'approbation des changements vers la Production »)	64

3.3.10. Go Live Report (« Rapport de mise en production »)	64
3.4. Utilisation de <i>HP Application Lifecycle Management</i> (HPALM – « Logiciel HP pour la Gestion du cycle de vie des applications »)	65
4. Phase 1 développée	66
4.1. Paramètres utilisateurs	66
4.1.1. Activation de site	66
4.1.2. Gestion des pays	67
4.1.3. Gestion des utilisateurs	68
4.2. Les <i>Regulatory files</i> (R-Files – « Fichier règlementaire »)	69
4.3. Le flux d’approbation	71
4.4. <i>R-File Change Number</i> (RCN – « Numéro de changement des restrictions »)	71
4.5. <i>Audit trail</i> (« piste de vérification »)	71
5. Développement de la phase 2 (Résumé des BPAC – FMEA – <i>Technical design specification</i>)	72
5.1. Mise à jour des caractéristiques du matériel	73
5.1.1. Types de classe 001	73
5.1.2. Type de classe 023	74
5.1.3. Mise à jour automatique des destinations autorisées d’un code de DP / DL dans une caractéristique.	76
5.1.4. Retraitement des mises à jour	76
5.2. Tableau de bord pour la décision d’utilisation	77
5.2.1. Écran d’entrée	77
5.2.2. En tête	78
5.2.3. Données de lots	80
5.2.4. Données du R-File	81
5.2.5. Restrictions	83
5.3. R-File, vue de masse en ligne	84
6. Qualification/Validation	85
6.1. BAT	85
6.2. UAT	85
7. Mise en production	87
Conclusion	88
Annexe 1 : Organisation et résumé du contenu du module 3 du dossier d’AMM dans le cadre d’un biomédicament	89
BIBLIOGRAPHIE	97

Index des abbréviations

AQ	
Assurance Qualité.....	35, 42, 48
AR	
Rapport d'évaluation.....	9
BAT	
Tests en conditions non validées.....	63, 64, 85
BLA	
<i>Biological License Application</i>	12
BOA	
<i>Bill of Artwork</i> (Liste des composants de packaging secondaire autorisés)	46, 47, 78, 79, 81
BOM	
<i>Bill of Material</i> (Recette de Matériel).....	41, 44, 46, 47
BPAC	
Spécification des besoins des utilisateurs	57, 60, 61, 64, 72, 74, 85
BRM	
Application Batch Restriction Management.....	51, 52, 55, 59, 60, 65, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 80, 84, 85, 87, 88
BSK	
Statut du lot.....	46
CAB P	
Comité d'approbation des changements vers la Production.....	63, 64, 87
CAB Q	
Comité d'approbation des changements vers la Qualité.....	63
CBER	
<i>Center for Biologics Evaluation and Research</i>	12
CDER	
<i>Center for Drug Evaluation and Research</i>	12
CF	
Changement Fournisseur	38, 40
CFR	
<i>Code of Federal Regulations</i>	12, 14, 16, 51, 58, 71
CHMP	
Comité des médicaments à usage humain	7, 9, 11
CHO	
Cellules ovariennes de Hamster	29, 30
CMC	
<i>Chemistry Manufacturing and Controls</i>	1, 5, 17, 34, 37, 97
CMD(h)	
Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées pour les médicaments à usage humain.....	9, 11
CMO	
Entreprise sous-traitante dans la fabrication de produits	79
CMS	
Etats Membres Concernés.....	8, 9, 10, 11
CTD	
<i>Common Technical Document</i>	1, 2, 3, 4, 5, 16, 17, 19, 31, 33
DAR	
Brouillon du rapport d'évaluation	11
DCI	
Dénomination Commune Internationale	89
DEV	
Environnement de Développement	63
DL	
<i>Diluent</i> (Diluant)	47, 69, 70, 74, 76, 80
DP	
<i>Drug product</i> (produit formulé).....	47, 69, 70, 73, 74, 76, 80
DS	
<i>Drug substance</i> (substance active).....	69, 70, 74, 80
DV	
<i>Device</i> (Dispositif médical, d'injection).....	47, 69, 70, 74, 80
EMA	

Agence Européenne du Médicament	6, 97
ERP	
Progiciel de Gestion Intégrée	41, 43, 59
EU	
Union Européenne	6, 10, 14, 17, 33, 38, 42, 97
FBS	
Sérum de veau foetal	40
FdA	
Fiche de destination autorisée	35, 41, 42, 45, 47, 87
FDA	
<i>Food and Drug Administration</i> (Agence fédérale concernant les aliments et les médicaments)	12, 16, 18, 97
FMEA	
Modes de défaillance et analyse des effets.....	36, 57, 61, 64, 72, 76, 78, 80, 83, 87
GAMP	
Bonnes pratiques de fabrication automatisée	58, 59, 62
GMP	
Bonnes pratiques de fabrication	51, 57, 58
GxP	
Bonnes Pratiques de [variable].....	87
HPALM	
Logiciel HP pour la Gestion du cycle de vie des applications.....	58, 65
IC	
Information Complémentaire.....	17, 18, 19
ICH	
Conseil international d'harmonisation	3, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 24, 36, 38, 61, 88, 97, 98
IPC	
Contrôles en cours de production	34
IQ	
Qualification de l'installation.....	62
ISO	
Organisation internationale de normalisation	67
JOUE	
Journal Officiel de l'Union Européenne.....	6, 97
JP	
Japon	42
LIMS	
Système de gestion de l'information du laboratoire	40, 41, 42, 59
MDG-M	
Master Data Governance for Material	79
MHLW	
Ministère Japonnais de la Santé, du Travail et des Affaires sociales	12, 97
MQP	
Monographie Qualité du Produit	33, 34, 35, 40, 42, 70
N/A	
Non Applicable	14, 18, 33, 59
OMS	
Organisation Mondiale de la Santé	20, 21, 58
PCC	
Processus de contrôle des changements.....	36, 41, 53
Ph.Eur	
Pharmacopée Européenne	33
PMDA	
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	12
ppm	
Partie par Million.....	33
PrAR	
Rapport d'évaluation préliminaire	10, 11
QOS	
Résumé global de la partie qualité	4
RCN	
Numéro de changement des restrictions	71
RCP	
Résumé des Caractéristiques de Produit.....	9, 10, 11

R-Files	
Fichier règlementaire	69, 71, 76, 87
RIMS	
Systèmes de gestion de l'information réglementaire.....	41
RMS	
Etat membre de Référence	8, 9, 10, 11
ROW	
Reste du Monde	33, 42
RPN	
Risk Priority Number (RPN - Niveau de priorité du risque).....	61
SAP	
Progiciel	42, 43, 47, 51, 52, 53, 55, 57, 62, 63, 69, 70, 73, 74, 76, 77, 78, 79, 83, 85, 88
SCP	
SAP Cloud Platform.....	51, 52, 53, 62, 63, 88
UAT	
Test de validation	64, 85, 86
UE	
Union Européenne	6, 8, 16
USA	
Etats-Unis d'Amérique.....	3, 12, 14, 16, 24, 38

Liste des figures :

Figure 1 : Parcours du médicament, de la recherche à la pharmacovigilance (1)	2
Figure 2 : Triangle CTD (3)	3
Figure 3 : Déroulement de la procédure centralisée (5)	7
Figure 4 : Schéma simplifié de la procédure de reconnaissance mutuelle (6)	8
Figure 5 : Schéma du processus d'enregistrement d'un médicament au Japon (8)	12
Figure 6 : Estimation des délais d'approbation globale pour les changements majeurs, basée sur l'expérience de l'industrie (Biomédicaments)	15
Figure 7 : Japan's Quality regulation (8)	17
Figure 8 : Zone climatique selon l'ICH (18)	21
Figure 9 : Frise chronologique d'une soumission à T0 et implémentation du changement après avoir reçu toutes les approbations	23
Figure 10 : Frise chronologique d'une soumission à T0 et d'une soumission tardive selon le type d'approbateur	25
Figure 11 : Frise chronologique dans le cadre d'un changement survenant tôt dans le processus de fabrication	26
Figure 12 : Frise chronologique où l'implémentation du processus a lieu en amont de la soumission, et les implémentations des marchés se font suivant les approbations	27
Figure 13 : Schéma simplifié du processus de production (20)	29
Figure 14 : Schéma simplifié du processus de purification (20)	30
Figure 15 : Exemple de fiche de destination autorisée	35
Figure 16 : Diagramme de flux du processus de gestion des changements	36
Figure 17 : Diagramme de flux du processus de gestion des changements fournisseurs	39
Figure 18 : Diagramme de flux du processus de mise à jour des FdA	41
Figure 19 : Diagramme de flux de la réception à la libération d'un lot acheté dans SAP	43
Figure 20 : Vue maîtresse d'un lot	44
Figure 21 : Diagramme de flux de la production et libération d'un lot produit	44
Figure 22 : Exemple d'un champ commentaire pour un lot ayant des restrictions réglementaires suite au processus Changement Fournisseur – Processus de Contrôle des Changements	45
Figure 23 : BSK d'un lot ayant des restrictions réglementaires	46
Figure 24 : Diagramme de flux du processus de libération des matières premières participant à la conformité réglementaire	48
Figure 25 : Diagramme de flux du processus de libération des substances actives et produits formulés participant à la conformité réglementaire	49
Figure 26 : Diagramme de flux du processus de libération des produits finis participant à la conformité réglementaire	50
Figure 27 : Vue schématique du choix de l'application BRM	52
Figure 28 : Structure organisationnelle du projet BRM	55
Figure 29 : Cartographie géographique de la structure organisationnelle du projet	55
Figure 30 : Schéma simplifié du Cycle en V utilisé pour la validation de BRM	60
Figure 31 : Méthode SMART	60
Figure 32 : La pyramide de la collecte des besoins (27)	62
Figure 33 : Gestion, utilisation et passage entre les différents environnements SAP et SCP	63
Figure 34 : Paramètres utilisateurs	66
Figure 35 : Gestion des sites	66
Figure 36 : Gestion des pays	67
Figure 37 : Écran de gestion des utilisateurs et des rôles	68
Figure 38 : Exemple de structure d'un R-File	70
Figure 39 : Flux d'approbation des RCN et statut des R-Files associés	71
Figure 40 : Schéma de haut niveau du scope de la phase 2	72
Figure 41 : Exemple de classe 001 et caractéristiques associées	73
Figure 42 : Exemple de classe 023 et caractéristiques associées	75
Figure 43 : Liste de pays à cocher manuellement comme valeur de la caractéristique « BRM – CH21 – NOT GOOD FOR » pour un lot donné	75
Figure 44 : Fonction de retraitement des erreurs	76

Figure 45 : Écran d'entrée du tableau de bord pour la décision d'utilisation, dans l'application BRM	77
Figure 46 : En tête du tableau de bord pour la décision d'utilisation	78
Figure 47 : Processus simplifié de la mise à jour des BOA	79
Figure 48 : Partie « données de lots » du tableau de bord pour la décision d'utilisation	80
Figure 49 : Partie « données du R-File » du tableau de bord pour la décision d'utilisation	81
Figure 50 : Ajout du paramètre d'agrégation de pays au menu de gestion des pays	82
Figure 51 : Partie « restrictions » du tableau de bord pour la décision d'utilisation	83
Figure 52 : Vue de masse en ligne dans l'application BRM	84
Figure 53 : Processus de test en conditions validées	86

Liste des tableaux :

Tableau I : Chronologie détaillée de la procédure centralisée	7
Tableau II : Chronologie détaillée de la procédure de reconnaissance mutuelle (7)	9
Tableau III : Chronologie détaillée de la procédure décentralisée (7)	11
Tableau IV : Les différents types de variation utilisés dans les 3 régions ICH (9) (10) (11)	15
Tableau V : Tableau résumé des sections du CTD opposables (16) (14)	19
Tableau VI : Conditions de stockage à appliquer durant les études de stabilité à long terme, en fonction de la zone	21
Tableau VII : Comparaison du délai de période de grâce pour les régions ICH et la Corée du Sud	24
Tableau VIII : Signification de la 1re lettre du schéma de codage	32
Tableau IX : Lien entre la monographie qualité du produit et le module 3 du CTD	33
Tableau X : Informations apparaissant dans la FdA, regroupées par département AQ	35
Tableau XI : Comparaison des nomenclatures des typages de changement des Régions ICH et du système interne	38
Tableau XII : Définition des niveaux de changement	39
Tableau XIII : Exemple d'assignation de plan d'inspection aux codes matériels en fonction de la FdA	42
Tableau XIV : Délivrables envisagés durant la phase de définition du projet (Business Requirement)	53
Tableau XV : Catégories des logiciels, description et exemple selon les Gamp 5	59
Tableau XVI : Liste des types de composants possibles dans un R-File	69
Tableau XVII : Liste des sous-composants possibles par type de composant	70
Tableau XVIII : Type de classe 001 et caractéristique associée créée durant la phase 2	73
Tableau XIX : Caractéristiques créées durant la phase 2 et devant être associées à différentes classes de type 023 existantes	74
Tableau XX : Résumé du contenu de la section 3.2.S. Mis en forme et traduit à partir de la ligne directrice M4Q_R1 (4)	91
Tableau XXI : Résumé du contenu de la section 3.2.P. Mis en forme et traduit à partir de la ligne directrice M4Q_R1 (4)	95
Tableau XXII : Résumé du contenu des sections 3.2.À et 3.2.R. Mis en forme et traduit à partir de la ligne directrice M4Q_R1 (4)	96

Liste de l'annexe :

Annexe 1 : Organisation et résumé du contenu du module 3 du dossier d'AMM dans le cadre d'un biomédicament	89
--	----

Introduction

Nous allons introduire ici la notion de conformité réglementaire, son but ainsi que les principales difficultés à son maintien durant tout le cycle de vie du médicament.

La conformité réglementaire n'est pas un principe propre au médicament et peut être définie comme suit :

- La capacité à délivrer un produit ou une prestation conforme aux réglementations en vigueur.

Cela passe également par le maintien de cette conformité dans le temps. L'industriel doit donc délivrer un produit conforme au dossier d'autorisation de Mise sur le Marché (AMM), obtenue préalablement à la commercialisation.

Nous verrons donc en première partie les différentes procédures d'AMM, le *Common Technical Document* (CTD), ce qu'est une *variation* (« modification ») ainsi que les difficultés de ce maintien en conformité.

Il existe plusieurs types de *variations* tels que :

- les *variations Chemistry Manufacturing and Controls* (CMC) concernant l'aspect qualité du médicament (contenu du Module 3)
- les *variations* concernant les articles de conditionnements (notice, étiquettes, boîte)
- les *variations* sécurité, efficacité, nouvelles indications et pharmacologie

Cependant, seules les *variations* CMC seront traitées dans le cadre de ce travail.

La partie 2 présentera un exemple de système qualité permettant le maintien en conformité réglementaire.

Enfin, le développement et la validation d'une application cloud pour aider au maintien de ce système, d'un point de vue opérationnel, sera abordé en partie 3.

Partie 1 : Dossier d'AMM dans le contexte d'un site de production de médicaments issus des biotechnologies

1. La demande d'Autorisation de Mise sur le Marché

1.1. Dossier au format CTD

1.1.1. Présentation

Pour pouvoir avoir le droit de commercialiser un médicament, il faut une AMM. Pour obtenir cette AMM, il faut au préalable, réaliser des études pharmaceutiques, des études non cliniques et des études cliniques. (Figure 1)

- les études pharmaceutiques vont démontrer la qualité du médicament
- les études non cliniques vont démontrer la sécurité du médicament
- les études cliniques, vont démontrer l'efficacité du médicament

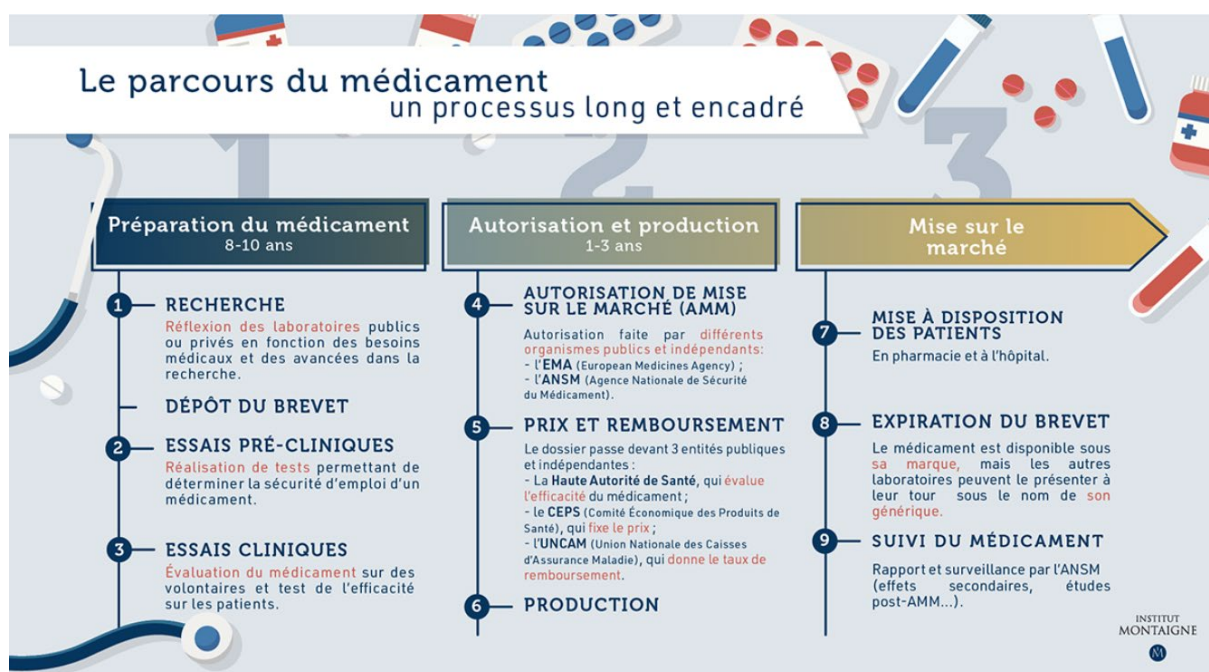


Figure 1 : Parcours du médicament, de la recherche à la pharmacovigilance (1)

Toutes ces études pharmaceutiques, cliniques et non cliniques vont être compilées dans un dossier d'autorisation de mise sur le marché ou dossier d'AMM, le plus souvent au format CTD.

En effet, les travaux de l'*International Council for Harmonisation* (ICH – « Conseil international d'harmonisation »), structure internationale rassemblant les autorités de réglementation et les représentants de l'industrie pharmaceutique d'Europe, du Japon et des États-Unis dans un but d'harmonisation, ont permis d'aboutir à un format harmonisé. C'est le format CTD, qui est obligatoire depuis juillet 2003 en Europe et au Japon et est fortement recommandé aux États-Unis d'Amérique (USA).(2)

C'est une présentation du dossier d'AMM selon un format commun aux trois régions ICH.

Ce format est applicable à tous les médicaments à usage humain et à tous les types de demandes d'AMM et contient 5 modules. (Figure 2)

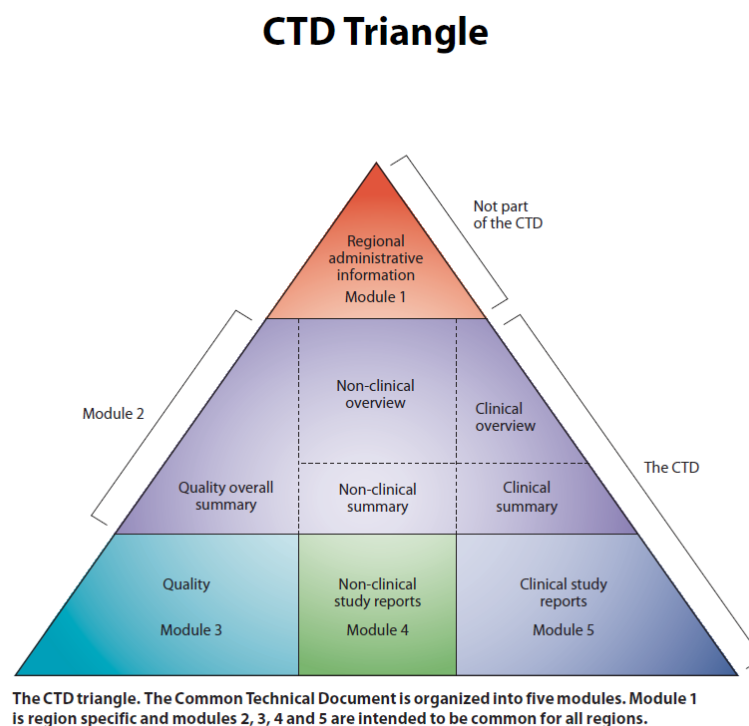


Figure 2 : Triangle CTD (3)

- **Module 1 :**

C'est la partie administrative contenant les informations générales sur le produit, sur le fabricant, sur le type de demande, la notice, l'étiquetage, le Résumé des Caractéristiques du Produit. On y trouve également des documents clés pour la soumission comme le formulaire de demande d'enregistrement ou encore la déclaration signée avec le curriculum vitae des experts qualité, clinique et non clinique ayant rédigés les différentes parties du dossier.

Elle ne fait pas partie intégrante du CTD étant donné que c'est la seule partie non harmonisée. Celle-ci va donc changer en fonction des régions.

- Module 2 :

Il contient obligatoirement les sept sections suivantes :

- Table des matières
- Introduction
- Résumé global de la partie qualité (*Quality Overall Summary* ou QOS)
- Résumé de la partie non clinique
- Résumé de la partie clinique
- Résumé des données non cliniques
- Résumé des données cliniques

Cette partie a pour but de résumer les informations qui seront détaillées dans les modules 3, 4 et 5.

- Module 3 :

Il s'agit du module qualité. Celui-ci démontre et garantit la qualité du médicament.

Il contient les données chimiques et pharmaceutiques, y compris les données relatives aux produits biotechnologiques.

Ce module sera détaillé dans le chapitre 1.1.2.

- Module 4 : partie non clinique

Ce module démontre l'aspect sécurité du médicament en présentant les résultats des études non cliniques réalisées au cours du développement du médicament.

Il contient la documentation sur les tests toxicologiques et pharmacologiques effectués chez l'animal.

- Module 5 : partie clinique

Ce module contient les informations cliniques, c'est-à-dire les informations recueillies lors de l'usage du médicament chez l'homme. Les principaux rapports d'études y sont retrouvés, les publications scientifiques, ainsi que les données post-commercialisation de pharmacovigilance.

Le format CTD correspond à un plan de rédaction à suivre pour la constitution d'un dossier d'AMM, en revanche, il n'indique pas quelles études et données sont requises pour une approbation réussie. Les exigences régionales peuvent donc affecter le contenu du dossier soumis dans chaque pays ou groupement de pays, et par conséquent, entraîner des différences en termes de contenu ou de rédaction.

1.1.2. Module 3

Ce module est également appelé partie CMC du CTD. En effet, il contient les informations relatives à la chimie, la fabrication et aux contrôles de la substance active et du produit fini.

Ce module 3 est divisé en 4 parties :

- 3.2 S **Substance active** : s'intéresse au principe actif
- 3.2 P **Produit fini** : s'intéresse au produit semi-fini et au produit fini
- 3.2 A **Annexes** : Bâtiment de production, équipements, excipients
- 3.2 R **Informations régionales** : Selon les spécificités des pays

Les tableaux en Annexe 1 montrent l'organisation du module 3 et résume son contenu, dans le cadre d'un biomédicament. En effet dû à leur processus de production par une source biologique leur réglementation est plus stricte, en raison de la qualité du produit plus difficile à garantir et à maîtriser.

1.2. Les procédures communautaires

Il en existe trois. Celles-ci sont utilisées dans le but d'obtenir l'AMM dans plusieurs pays de l'Union européenne (EU).

1.2.1. Procédure centralisée

Cette procédure se fait selon le Règlement 726/2004.

Les objectifs :

- Obtention d'une autorisation dans tous les États membres
- Plus rapidement
- Sur les mêmes critères scientifiques : qualité – sécurité – efficacité
- Sur une même présentation
- Dans une même langue : l'anglais.

Le principe :

Résoudre au niveau communautaire les questions relatives à la qualité, l'efficacité et la sécurité de certains médicaments par une évaluation unique, de qualité élevée.

L'AMM est valable dans tous les pays de l'Union Européenne (UE) ainsi que les trois pays de l'espace économique européen (Islande, Liechtenstein et Norvège). Elle est publiée au Journal officiel de l'Union européenne (JOUE).

Intérêt :

Faciliter l'accès des médicaments au marché européen

Obligatoire pour :

- Médicaments biologiques et issus des biotechnologies.
- Les thérapies géniques.
- Les anticorps monoclonaux
- Médicaments contre le cancer, le diabète, les maladies neurodégénératives et le VIH
- Médicaments désignés comme médicaments orphelins.
- Nouveaux médicaments contre maladies auto-immunes

Optionnelle pour :

Médicaments innovants au plan technologique, thérapeutique ou au niveau de la voie d'administration, mais après accord de l'*European Medicines Agency* (EMA – « Agence européenne des médicaments »).

Déroulement de la procédure centralisée : (Figure 3)

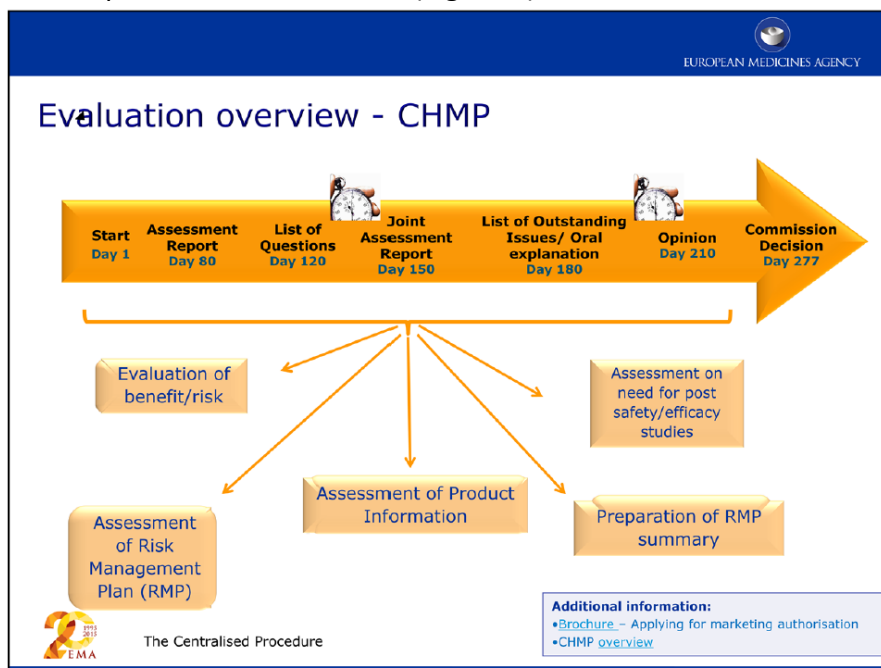


Figure 3 : Déroulement de la procédure centralisée (5)

Dans le Tableau I figure le détail :

3 à 6 mois avant le Jour 1	Pré soumission puis désignation par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) d'un rapporteur et d'un co-rapporteur à qui vont s'adjoindre d'autres experts pour évaluer le dossier.
Jour 1	Début de la procédure d'évaluation du dossier.
Jour 80	Réception par le demandeur du rapport d'évaluation intermédiaire du rapporteur et du co-rapporteur. Pour information seulement.
Jour 120	Le CHMP adopte la liste des questions ainsi que les conclusions générales et l'examen des données scientifiques qui seront envoyées au demandeur.
Jour 150	Réception par le demandeur du rapport d'évaluation intermédiaire du rapporteur et du co-rapporteur. Pour information seulement.
Jour 180	Discussion et décision du CHMP sur la nécessité d'une explication orale par le demandeur.
Jour 210	Adoption de l'avis et du rapport d'évaluation du CHMP.
Jour 277	La Commission Européenne prend généralement sa décision, juridiquement contraignante, après 67 jours

Tableau I : Chronologie détaillée de la procédure centralisée

Note : L'évaluation d'une demande pour un nouveau médicament peut prendre jusqu'à 210 jours actifs. Cette période d'évaluation active est interrompue par au moins un arrêt au cours duquel le demandeur prépare les réponses aux questions du CHMP. L'arrêt a lieu après le 120e jour et peut également avoir lieu après le 180e jour, lorsque le CHMP a adopté une liste de questions ou de problèmes en suspens à traiter par l'entreprise candidate.

À chaque fois que l'entreprise reçoit un nouvel ensemble de questions de la part des autorités, un nouveau *clock-stop* survient jusqu'à ce que celle-ci ait dûment répondu aux attentes des autorités de santé, la procédure peut donc, dans la réalité, prendre jusqu'à 12 voire 18 mois.

1.2.2. Procédure de reconnaissance mutuelle

Cette procédure se fait selon la Directive 2001/83/EC et sa version consolidée du 26 juillet 2019.

Le principe :

- Une première AMM est déposée dans un pays de l'UE. Celui-ci sera désigné comme État membre de Référence (RMS) : le RMS donne l'AMM et rédige un rapport d'évaluation.
Une fois l'AMM obtenue dans ce 1er pays, on débute la procédure de reconnaissance mutuelle de cette AMM par d'autres pays de l'UE désignée comme États Membres Concernés (CMS).

Intérêt :

- C'est le demandeur qui décide du nombre de pays, CMS, dans lequel il souhaite agrandir l'AMM. Il est libre du nombre de pays et libre de choisir le RMS.

Obligatoire pour :

- Demander une autorisation de mise sur le marché dans plus d'un État membre, si cela n'est pas fait en procédure décentralisée ou centralisée.
- Étendre la commercialisation d'un médicament disposant d'une AMM au sein de l'UE.

Ne peut pas être utilisée pour :

- Les médicaments relevant du champ d'application obligatoire de la procédure centralisée.
- L'homéopathie

Déroulement de la procédure de reconnaissance mutuelle : (Figure 4)

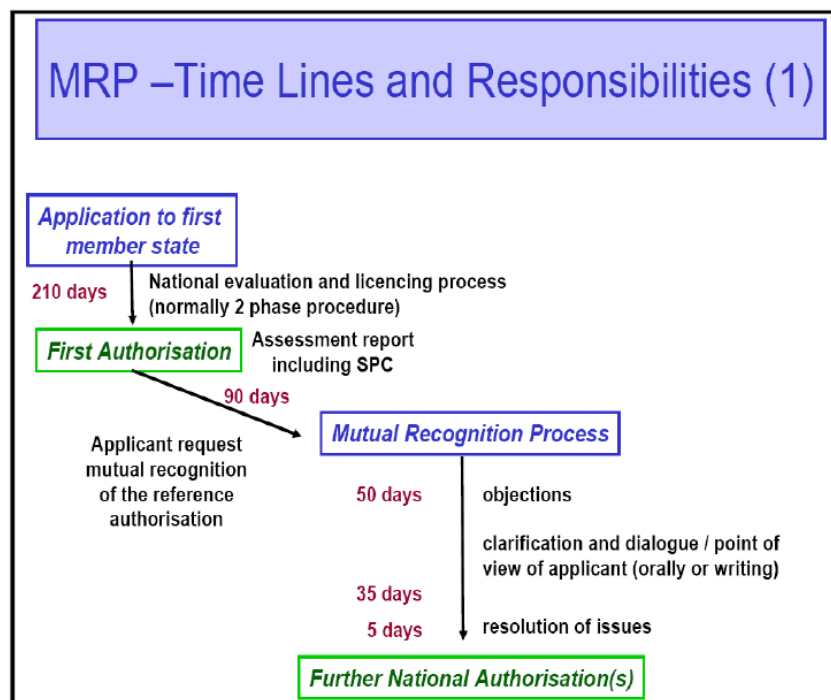


Figure 4 : Schéma simplifié de la procédure de reconnaissance mutuelle (6)

Dans le Tableau II figure la chronologie détaillée de la procédure de reconnaissance mutuelle, selon l'EudraLex Volume 2A Chapitre 2 :

Environ 90 jours avant la soumission au CMS	Le demandeur demande au RMS de mettre à jour le rapport d'évaluation (AR) et d'attribuer un numéro de procédure.
Jour -14	Le demandeur soumet le dossier au CMS. Le RMS fait circuler l'AR incluant le Résumé des Caractéristiques de Produit (RCP), la notice et l'étiquetage aux CMS. Validation de la demande dans les CMS.
Jour 0	Le RMS entame la procédure.
Jour 50	Les CMS envoient leurs commentaires au RMS et au demandeur.
Jour 60	Le demandeur envoie le document de réponse aux CMS et RMS.
Jusqu'au jour 68	RMS fait circuler son évaluation du document de réponse aux CMS.
Jour 75	Les CMS envoient leurs commentaires restants à RMS et au candidat.
Jour 85	Les CMS envoient les commentaires restants au RMS et au candidat.
Jour 90	Les CMS informent le RMS et le demandeur de la position. Si un consensus est atteint, le RMS clôt la procédure. Si le consensus n'est pas atteint, les points de désaccord soumis par les CMS sont soumis au Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées pour les médicaments à usage humain (CMD(h)) par le RMS dans les 7 jours suivants le 90e jour.
Jour 150	Pour les procédures renvoyées au CMD(h) : Si un consensus est atteint au niveau du CMD(h), le RMS clôt la procédure. Si le consensus n'est pas atteint au niveau du CMD(h), le RMS renvoie la question au CHMP pour arbitrage.
5 jours après la clôture de la procédure	Le demandeur envoie des traductions nationales de haute qualité du RCP, de la notice et de l'étiquetage aux CMS et RMS.
30 jours après la clôture de la procédure	Octroi d'autorisations nationales de mise sur le marché dans les CMS sous réserve de la présentation de traductions acceptables.

Tableau II : Chronologie détaillée de la procédure de reconnaissance mutuelle (7)

Risque : Objections éventuelles des CMS. Peut aller au retrait de l'AMM dans le RMS en cas d'arbitrage négatif par le CHMP.

1.2.3. Procédure décentralisée

Cette procédure se fait selon la Directive 2001/83/EC et sa version consolidée du 26 juillet 2019.

Le principe :

- Dans la procédure décentralisée, l'AMM n'est pas donnée pour l'état membre de Référence (RMS). Il l'évalue puis fait un rapport d'évaluation et l'envoie ensuite aux autres CMS beaucoup plus tôt dans la procédure.

Intérêt :

- Améliorer la reconnaissance mutuelle en impliquant plus tôt dans la procédure les états membres concernés.

Obligatoire pour :

- Demander une autorisation de mise sur le marché dans plus d'un État membre, si cela n'est pas fait en procédure de reconnaissance mutuelle ou centralisée.

Ne peut pas être utilisée pour :

- Les médicaments relevant du champ d'application obligatoire de la procédure centralisée.
- Les médicaments ayant déjà une AMM dans l'EU
- L'homéopathie

Déroulement de la procédure décentralisée :

L'EudraLex Volume 2A Chapitre 2 détaille la marche à suivre de cette procédure (Tableau III).

Étape préparatoire	
Avant J-14	Le demandeur discute avec RMS. RMS attribue un numéro de procédure.
J-14	Soumission du dossier au RMS et aux CMS.
Evaluation : Étape 1	
Jour 0	Le RMS lance la procédure.
Jour 70	Le RMS transmet le rapport d'évaluation préliminaire (PrAR), le RCP, la notice et l'étiquetage aux CMS.
Jusqu'au jour 100	Les CMS envoient leurs commentaires au RMS.
Jusqu'au jour 105	Consultation entre RMS, les CMS et le demandeur. Si le consensus n'est pas atteint, le RMS arrête l'horloge pour permettre au demandeur de compléter le dossier et de répondre aux questions.

Jour 106	Réponse valide du demandeur. Le RMS redémarre la procédure.
Jour 106 à 120	Le RMS met à jour le PrAR pour préparer le brouillon du rapport d'évaluation (DAR), du RCP, de la notice et de l'étiquetage, aux CMS.
Jour 120	Le RMS peut clore la procédure si un consensus est atteint. Dans ce cas, l'étape nationale est la suivante pour l'octroi de l'AMM.
Evaluation : Étape 2	
Jour 120	Si le consensus n'est pas atteint, le RMS envoie le DAR, le brouillon du RCP, de la notice et de l'étiquetage, aux CMS.
Jour 145	Les CMS envoient leurs commentaires finaux au RMS.
Jour 150	Le RMS peut clore la procédure si un consensus est atteint. Dans ce cas, l'étape nationale est la suivante pour l'octroi de l'AMM.
Jour 180	Si le consensus n'est pas atteint au jour 150, le RMS communiquera les questions en suspens avec le demandeur, recevra toute clarification supplémentaire et préparera un bref rapport pour discussion au sein du CMD(h).
Jour 205	Le groupe de travail des États membres concernés parvient à un consensus sur la question.
Jour 210	Clôture de la procédure, y compris l'approbation par les CMS du rapport d'évaluation, du RCP, de l'étiquetage et de la notice, ou renvoi au CMD(h). Dans ce cas, l'étape nationale est la suivante pour l'octroi de l'AMM.
Jour 210	Si le consensus n'a pas été atteint au jour 210, les points de désaccord seront soumis au CMD(h) pour résolution.
Jour 270	Position finale adoptée par le CMD(h) avec renvoi au CHMP pour arbitrage en cas de désaccord non résolu.
Étape nationale	
Jour 0 de l'étape nationale	Le demandeur envoie des traductions nationales de haute qualité du RCP, de l'étiquetage et de la notice, aux CMS et au RMS.
Jours 25 à 30	Octroi d'autorisations nationales de mise sur le marché dans le RMS et les CMS, sous réserve de la présentation de traductions acceptables.

Tableau III : Chronologie détaillée de la procédure décentralisée (7)

1.3. Les procédures nationales

Les procédures nationales sont utilisées dans le monde entier, y compris en Europe, pour l'enregistrement d'un médicament dans un pays voulu.

1.3.1. USA

La demande de mise sur le marché correspond à la *Biological License Application* (BLA). Celle-ci est règlementée par les 21 *Code of Federal Regulations* (CFR) 600.

Les organismes de la *Food and Drug Administration* (FDA « Agence fédérale concernant les aliments et les médicaments ») chargés de leur approbation sont le *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER) et/ou le *Center for Biological Evaluation and Research* (CBER) selon le type de médicament biologique.

1.3.2. Japon

Le dossier enregistré au Japon est un dossier local appelé *Registration Form* (RF). Il est soumis à évaluation à l'agence de santé, la *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA), composée d'experts qui vont étudier le dossier et émettre un rapport de recommandation.

Sur la base de ce rapport, c'est *Ministry of Health, Labour and Welfare* (MHLW – « Ministère Japonnais de la Santé, du Travail et des Affaires sociales ») qui va donner ou non l'approbation pour ce nouveau médicament. (Figure 5)

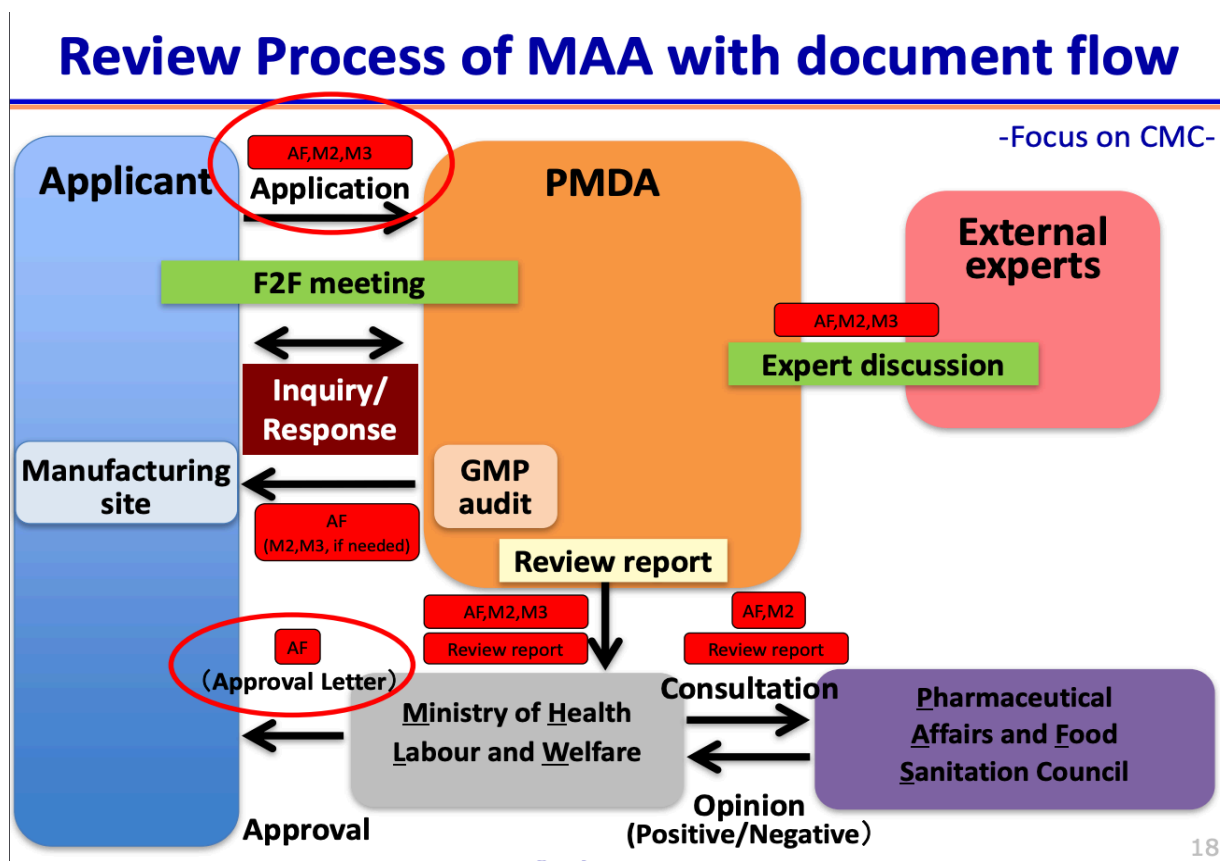


Figure 5 : Schéma du processus d'enregistrement d'un médicament au Japon (8)

1.4. Et après ?

L'AMM n'est pas une finalité, la phase de pharmacovigilance, qui sert à surveiller l'utilisation du produit dans les conditions réelles d'utilisation, se met en place et dure tout au long de la vie du produit. Le dossier d'AMM, lui, doit être mis à jour durant tout le cycle de vie du médicament commercial afin de rester en situation de conformité réglementaire et de s'adapter aux changements de processus de fabrication qui surviennent au sein des entreprises. Cela se fera au travers des *variations*.

2. Maintenance du dossier d'AMM : les *variations*

2.1.Définitions

Une *variation* est une modification du contenu du dossier d'AMM. L'objectif, autre que réglementaire, est qualité. L'objectif est de s'assurer que le rapport bénéfice/risque du médicament reste favorable tout au long de la vie sa vie.

En Europe les *variations* sont régies par la *Guideline* (« Ligne directrice ») de l'Eudralex Volume 2A Chapitre 5, selon le règlement 1234/2008 consolidé en 2013, et qui a abrogé le règlement 1084/2003.

Aux USA, les *variations* concernant les produits biologiques se font selon les 21 CFR part 601.12

Au Japon, la *guideline* utilisée est la « *Guideline for Descriptions on Application Forms for Marketing Approval of Drugs, etc. under the Revised Pharmaceutical Affairs Law.* » avec pour base légale le *Pharmaceuticals and Medical Devices Act*.

2.2.Les différents types de *variations*

Le Tableau IV suivant répertorie pour les 3 régions ICH, en fonction de l'impact potentiel sur la qualité, les différents typages de *variation*, leur signification, échéance avant implémentation ainsi que spécificités de report.

	EU	USA	JAPON
Impact potentiel sur la qualité	Haut		
Typage du changement	Type II	Changement Majeur	Demande de modification partielle
Description	<i>Tell and Do</i> (« Dire puis Faire »)		
Échéance avant implémentation	60 Jours après soumission	180 Jours après soumission	1 an après soumission
Autre notification / rapport	N/A	N/A	N/A
Impact potentiel sur la qualité	Modéré		
Typage du changement	Type IB	Changement Modéré	Demande de modification partielle
Description	<i>Tell, Wait and Do</i> (« Dire, attendre puis Faire »)		<i>Tell and Do</i> (« Dire puis Faire »)
Échéance avant implémentation	30 Jours après soumission	30 Jours après soumission	1 an après soumission
Autre notification / rapport	N/A	N/A	N/A

Impact potentiel sur la qualité	Faible		
Typage du changement	Type IA	Changement Mineur	Notification de Changement Mineur
Description	<i>Do and Tell</i> (« Faire puis Dire »)		
Échéance avant implémentation	0 Jour	0 Jour	0 Jour
Autre notification / rapport	Notification dans les 365 jours après implémentation	Rapport annuel	Notification dans les 30 jours après implémentation

Tableau IV : Les différents types de variation utilisés dans les 3 régions ICH (9) (10) (11)

Cette comparaison nous permet de constater que les 3 grands pôles ICH ne sont pas harmonisés entre eux, ni au niveau des délais, ni au niveau des classifications des *variations*, ni au niveau des notifications ou rapports à fournir.

Cela devient encore plus disparate au niveau de certains pays émergents.

– Classification reprise sur un pays de référence. Ex. : Afrique Francophone ayant comme pays référent la France.

– La classification de l’Inde ne se basant sur l’impact potentiel sur la qualité que pour les produits biologiques, selon la *guidance* « *Post approval changes in Biological Products – Quality Safety and Efficacy Documents* » (12)

– Le temps d’approbation d’un changement classifié majeur peut varier de quelques mois dans certains pays, à plusieurs années dans d’autres. L’article scientifique « *Postapproval Changes for Biopharmaceutical Drug-Substance and Drug-Product Manufacture : Regulatory Complexity and Impact* » dresse une carte du monde (Figure 6) basée sur 4 catégories de temps d’approbations. (13)

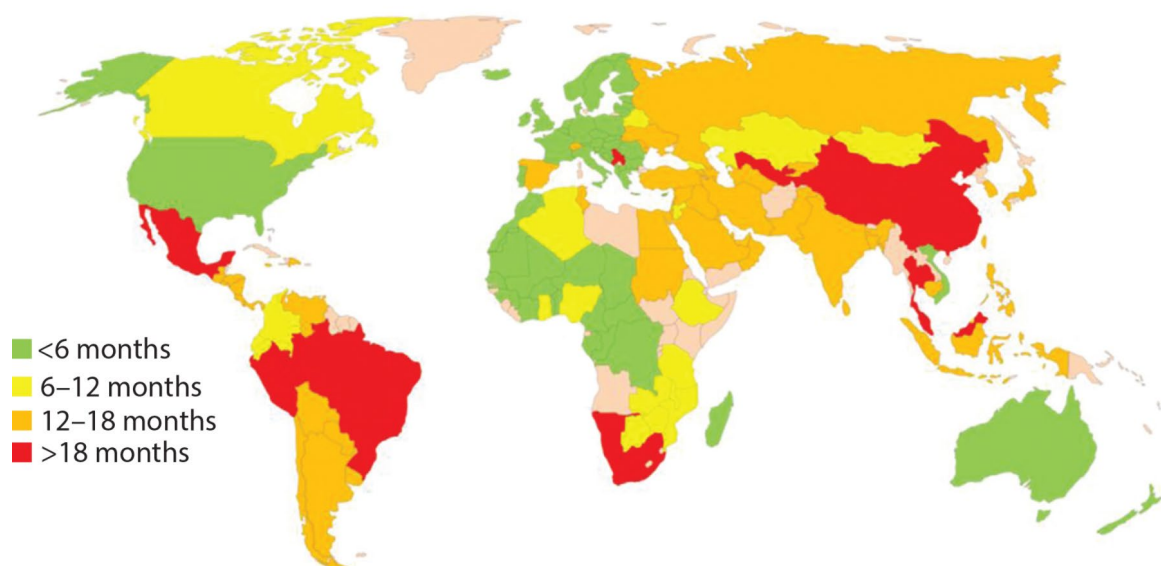


Figure 6 : Estimation des délais d’approbation globale pour les changements majeurs, basée sur l’expérience de l’industrie (Biomédicaments)

2.3. Différentes façons d'évaluer les changements

Ce qui est implicite dans le tableau précédent, mais qu'il est important de comprendre, c'est qu'outre les différents typages de changement, la façon de les catégoriser est très différente d'un pays à l'autre, en accord avec les lignes directrices nationales respectives.

Ainsi le même changement peut être non reportable en Europe, mais catégorisé Changement Majeur aux USA et Notification de Changement Mineur au Japon.

2.4. Lien avec le dossier d'AMM

Une *variation* étant une modification du contenu d'AMM le lien est donc très fort. Néanmoins, tout dans le dossier n'est pas sujet à *variation*.

2.4.1. Aux USA

Au niveau des USA un projet de ligne directrice parle de « conditions établies ».

Voici la description de la FDA :

« La FDA définit les conditions établies comme la description du produit, du processus de fabrication, des installations, de l'équipement, et des éléments de la stratégie de contrôle associée qui garantissent la performance du processus et la qualité d'un produit approuvé. Les modifications des conditions établies doivent être signalées à la FDA (21 CFR 314.70 et 601.12). » (14)

Les conditions établies sont donc les informations juridiquement contraignantes considérées comme nécessaires pour assurer la qualité du produit.

Nous remarquons bien ici que le lien est avec le module 3 de l'AMM, le module qualité.

Le reste des informations du module 3 sont appelées des « Informations complémentaires »

2.4.2. En Europe

En Europe, le terme de conditions établies n'existe pas dans le cadre juridique des *variations*. Cependant d'une manière générale, les conditions établies reflètent les informations et les caractéristiques de qualité qui font l'objet d'une *variation*, comme décrit dans le règlement de l'UE sur les *variations* (CE) n°1234/2008 et les directives de l'UE sur les *variations* associées.

Cette directive se base également sur des changements du module 3.

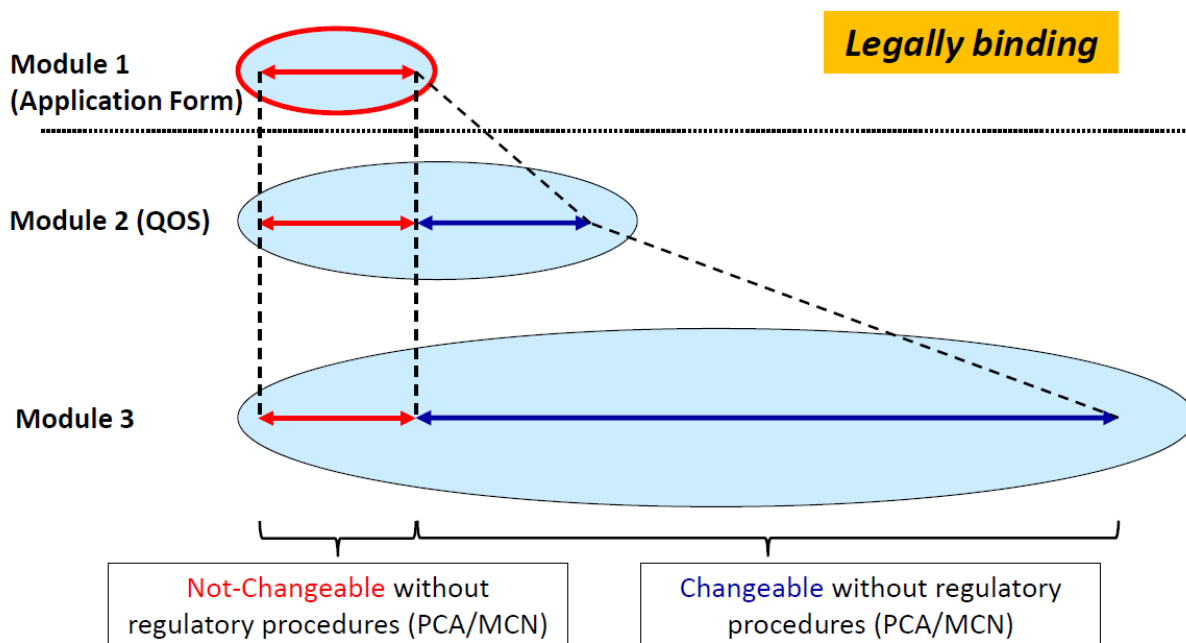
2.4.3. Au Japon

Au contraire, au Japon les *variations* ne se basent pas sur le module 3, mais sur le module 1, qui est le module régional du CTD et donc spécifique au Japon.

En effet, au Japon le résumé des informations du module 3, qui constitue une partie du module 2 du CTD est ensuite extrait de ce module vers le module 1, dans un document appelé *Application Form* qui est juridiquement contraignant.

Celui-ci contient les *approved matters* (« matières approuvées ») non modifiables sans procédure réglementaire.

Yasuhiro Kishioka les a présentés durant le *CMC Strategy Forum Summer 2016* comme décrit dans la Figure 7 :



2.4.4. Tableau récapitulatif

Le Tableau V récapitule les sections considérées comme opposables et faisant l'objet de *variation* et les sections considérées comme information complémentaire (IC dans le tableau).

Il est à noter que selon la note de la Commission européenne « *Note on EU implémentation of ICH Q12* » les conditions établies de l'ICH Q12 reflètent les informations et caractéristiques actuelles sujettes à *variation*. (15)

Rubrique	Titre	ICH Q12/Europe	FDA	Japon
1.2	<i>Application Form</i>	N/A	N/A	✓
3.1	MODULE 3 TABLE DES MATIÈRES			
3.2	DONNÉES			
3.2.S	SUBSTANCE ACTIVE			
3.2.S.1	Informations générales			
3.2.S.1.1	Nomenclature	✓	✓	IC
3.2.S.1.2	Structure	✓	✓	IC
3.2.S.1.3	Propriétés générales	IC	IC	IC
3.2.S.2	Fabrication			
3.2.S.2.1	Fabricant(s)	✓	✓	IC
3.2.S.2.2	Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours	✓	✓	IC
3.2.S.2.3	Contrôle des matières	✓	✓	IC
3.2.S.2.4	Contrôle des étapes critiques et intermédiaires	✓	✓	IC
3.2.S.2.5	Validation et/ou évaluation du procédé	IC	IC	IC
3.2.S.2.6	Développement du procédé de fabrication	IC	IC	IC
3.2.S.3	Caractérisation			
3.2.S.3.1	Élucidation de la structure et autres caractéristiques	IC	IC	IC
3.2.S.3.2	Impuretés	IC	IC	IC
3.2.S.4	Contrôle de la substance active			
3.2.S.4.1	Spécifications	✓	✓	IC
3.2.S.4.2	Méthodes d'analyse	✓	✓	IC
3.2.S.4.3	Validation des méthodes analytiques	IC	IC	IC
3.2.S.4.4	Analyses de lot	IC	IC	IC
3.2.S.4.5	Justification des spécifications	IC	IC	IC
3.2.S.5	Étalons ou matières de référence	✓	✓	IC
3.2.S.6	Articles de conditionnement	✓	✓	IC
3.2.S.7	Stabilité			
3.2.S.7.1	Résumé et conclusion des stabilités	✓	IC	IC
3.2.S.7.2	Protocole de stabilité après approbation et engagement de stabilité	IC	✓	IC
3.2.S.7.3	Données de stabilité	IC	IC	IC
3.2.P	PRODUIT FINI			
3.2.P.1	Description et composition du produit fini	✓	✓	IC
3.2.P.2	Développement pharmaceutique	IC	IC	IC
3.2.P.2.1	Constituants du produit fini			
3.2.P.2.1.1	Substance active	IC	IC	IC
3.2.P.2.1.2	Excipients	IC	IC	IC
3.2.P.2.2	Produit fini			
3.2.P.2.2.1	Formulation	IC	IC	IC
3.2.P.2.2.2	Excédents	IC	IC	IC
3.2.P.2.2.3	Propriétés physicochimiques et biologiques	IC	IC	IC

3.2.P.2.3	Développement du procédé de fabrication	IC	IC	IC
3.2.P.2.4	Contrôles et étapes critiques et intermédiaires	IC	IC	IC
3.2.P.2.5	Attributs microbiologiques	IC	IC	IC
3.2.P.2.6	Compatibilité	IC	IC	IC
3.2.P.3	Fabrication			
3.2.P.3.1	Fabricants	✓	✓	IC
3.2.P.3.2	Formule de lot	✓	✓	IC
3.2.P.3.3	Description du procédé de fabrication et des contrôles du procédé	✓	✓	IC
3.2.P.3.4	Contrôle des étapes critiques et intermédiaires	✓	✓	IC
3.2.P.3.5	Validation et/ou évaluation du procédé	IC	IC	IC
3.2.P.4	Contrôle des excipients			
3.2.P.4.1	Spécifications	✓	✓	IC
3.2.P.4.2	Méthodes d'analyse	✓	✓	IC
3.2.P.4.3	Validation des méthodes analytiques	IC	IC	IC
3.2.P.4.4	Justification des spécifications	IC	IC	IC
3.2.P.4.5	Excipients d'origine humaine ou animale	✓	✓	IC
3.2.P.4.6	Nouveaux excipients	✓	✓	IC
3.2.P.5	Contrôle du produit fini			
3.2.P.5.1	Spécifications	✓	✓	IC
3.2.P.5.2	Méthodes d'analyse	✓	✓	IC
3.2.P.5.3	Validation des méthodes analytiques	IC	IC	IC
3.2.P.5.4	Analyses de lot	IC	IC	IC
3.2.P.5.5	Caractérisation des impuretés	IC	IC	IC
3.2.P.5.6	Justification des spécifications	IC	IC	IC
3.2.P.6	Étalons ou matières de référence	✓	✓	IC
3.2.P.7	Articles de conditionnement	✓	✓	IC
3.2.P.8	Stabilité			
3.2.P.8.1	Résumé et conclusion des stabilités	✓	IC	IC
3.2.P.8.2	Protocole de stabilité après approbation et engagement de stabilité	IC	✓	IC
3.2.P.8.3	Données de stabilité	IC	IC	IC
3.2.À	ANNEXES			
3.2.A.1	Installations et équipement	✓	✓	IC
3.2.A.2	Agents adventices et évaluation de sécurité	IC	IC	IC
3.2.A.3	Excipients	IC	✓	IC
3.2.R	Informations générales	La réglementation et les lignes directrices régionales s'appliquent	✓ pour les protocoles de comparabilités	IC

Tableau V : Tableau résumé des sections du CTD opposables (16) (14)

3. Difficulté du maintien en conformité

3.1. Multiplicité des pays enregistrés/non-harmonisation

Tandis que nous avons jusqu'à présent parlé de quelques pays seulement il faut comprendre que l'enregistrement du médicament a lieu dans une multiplicité de pays.

Ainsi, nous pouvons imaginer, au travers des éléments vus précédemment, que cette multiplicité de pays couplé à la non-harmonisation des typages amène des difficultés certaines pour l'industriel.

3.2. Les enregistrements initiaux ne sont pas non plus identiques

Voici des exemples de sections pour lesquels les enregistrements initiaux sont pays ou région dépendant.

3.2.1. Les spécifications

Le contrôle de la substance active, section 3.2.S.5 et du produit fini, section 3.2.P.5 sont dépendants des pharmacopées locales.

Ainsi selon les pharmacopées suivies par les différents pays les enregistrements initiaux diffèrent, soit au niveau des méthodes analytiques, soit au niveau des critères d'acceptations associés pour lesquels le produit doit être conforme.

Il est donc recommandé d'intégrer l'ICH Q6B « *Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products* » dans le développement de nouveau produit.

L'objectif, dans la mesure du possible, est d'obtenir un ensemble uniforme de spécifications internationales pour les produits biotechnologiques et biologiques.

3.2.2. La durée de vie du produit

La durée de vie du produit, définie comme la durée pendant laquelle un produit peut rester stable dans certaines conditions environnementales, peut différer dès l'enregistrement initial du produit selon la section 3.2.P.8

En effet, comme l'indique la définition cette durée de vie est dépendante des conditions environnementales. Or celles-ci, définies par la température et l'humidité résiduelle, diffèrent dans le monde selon la position géographique.

Ainsi 4 zones climatiques sont définies par l'ICH tandis que 2 sous-types de la zone IV sont définis par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Depuis le retrait de l'ICH Q1F en juin 2006 (17), la définition des conditions de stockage en zone climatique III et IV est donc dépendante de l'Organisation mondiale de la santé, et non plus de l'ICH.

La carte du monde en Figure 8 représente les différentes zones climatiques classifiées selon l'ICH.

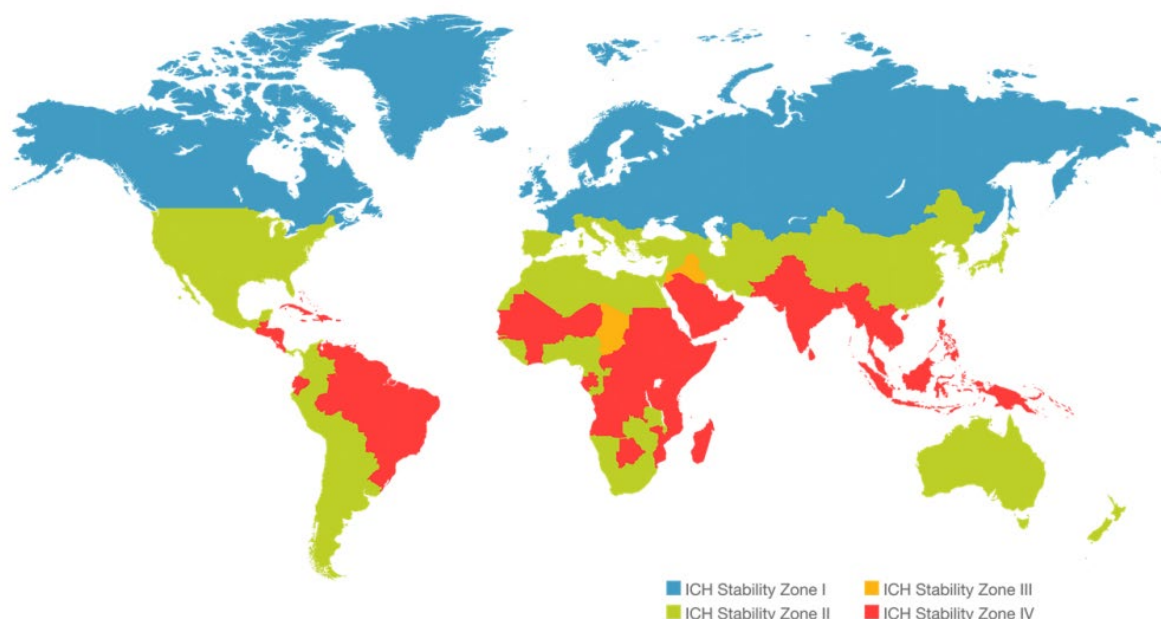


Figure 8 : Zone climatique selon l'ICH (18)

Le Tableau VI définit les conditions de stockage à appliquer durant les études de stabilité à long terme, en fonction de la zone, tel que défini par l'ICH et l'OMS.

		Conditions de stockage pour les études de stabilité à long terme		
Zone climatique :	Climat :	Température (en °C)	Humidité résiduelle (en %)	Selon :
Zone I	Tempéré	25 ± 2	60 ± 5	ICH
Zone II	Méditerranéen	25 ± 2	60 ± 5	ICH
Zone III	Chaud et sec	30 ± 2	35 ± 5	OMS
Zone IVa	Chaud et humide	30 ± 2	65 ± 5	OMS
Zone IVb	Chaud et très humide	30 ± 2	75 ± 5	OMS

Tableau VI : Conditions de stockage à appliquer durant les études de stabilité à long terme, en fonction de la zone

Ainsi la durée de vie enregistrée du produit est dépendante des études de stabilités à long terme, elles-mêmes dépendantes des régions climatiques.

L'Organisation Mondiale de la Santé met également à disposition une liste des conditions de stabilité applicables dans chacun de ces états membres. (19)

3.2.3. Les sites de productions

Les sites de production enregistrés, à la fois pour la substance active section 3.2.S.2.1 et le produit fini 3.2.P.2.1 peuvent différer selon des stratégies de la chaîne d'approvisionnement.

3.3.Cycle de vie du médicament

Durant la commercialisation du médicament, de nombreux changements reportables se produisent.

Cela peut venir :

- D'un besoin d'adaptation aux facteurs externes :
 - Changement de matériel, car impossibilité de s'en procurer (stock ou matériel n'existant plus).
 - Alignement aux pharmacopées.
 - Alignement aux nouveaux standards
 - Changement fournisseur
- D'une démarche d'amélioration continue :
 - Modification de test de contrôle qualité
 - Introduction de nouvelles méthodes de test
 - Nouvelle spécification du produit
 - Amélioration du procédé de fabrication
 - Changement de packaging primaire
 - Extension de durée de vie
- De changement de la chaîne logistique :
 - Nouveau site de fabrication
 - Nouvelle ligne de production
 - Sous-traitance
 - Augmentation de la capacité de production.

Les *variations* dues aux facteurs externes sont inévitables et doivent être implémentées, soumises et acceptées dans les temps afin d'éviter des ruptures d'approvisionnement du marché.

3.4. Les chronologies

3.4.1. Implémentation après dernière approbation

Voici un exemple de frise chronologique (Figure 9) où la date d'implémentation a lieu lorsque tous les pays ont approuvé le changement.

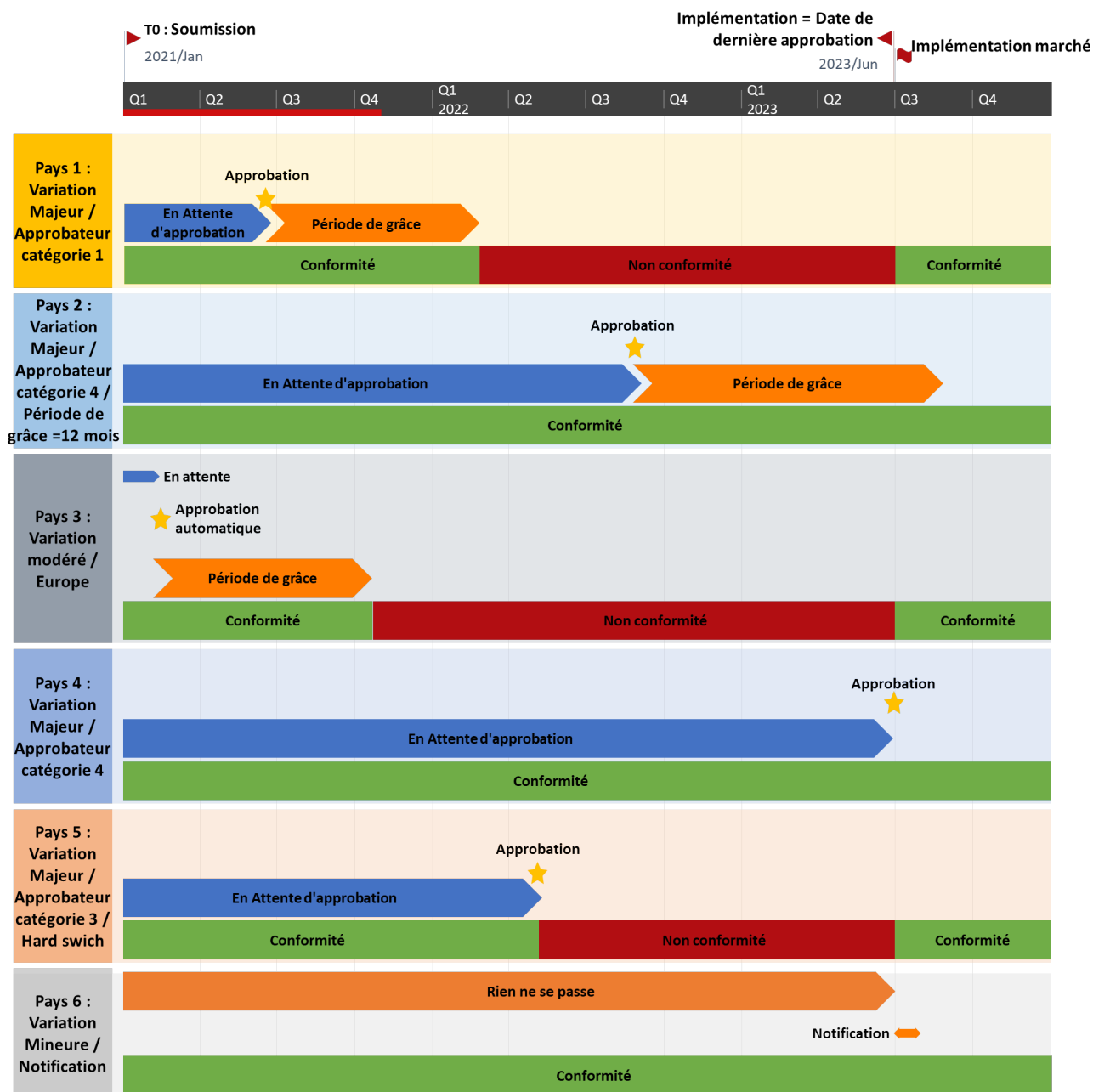


Figure 9 : Frise chronologique d'une soumission à T0 et implémentation du changement après avoir reçu toutes les approbations

Plusieurs phénomènes sont observables depuis cette frise :

- 1) Même si l'entreprise pharmaceutique attend d'avoir toutes les approbations réglementaires pour implémenter le changement elle risque de se retrouver dans une situation de non-conformité.

En effet, les dossiers réglementaires des approbateurs rapides intégreront déjà la *variation* alors que les changements ne sont pas encore implémentés

- 2) Une période de grâce peut s'appliquer, elle permet de rester en situation de conformité.

La période de grâce est une période pendant laquelle une autorité de santé tolère ou accepte la réception de produit préchangement, malgré le fait que le changement soit approuvé, et donc malgré la différence avec le dossier réglementaire.

Cette période de grâce est, dans la majorité des pays du monde, officieuse et d'une durée de 6 mois.

En revanche, d'autres pays n'ont pas cette phase de tolérance et l'implémentation doit être immédiate. Ceci est illustré par un *hard switch* (« implémentation immédiate ») dans la Figure 9 Pays 5.

Le Tableau VII établit la comparaison de la période de grâce entre les régions ICH et un pays appliquant l'implémentation immédiate (Corée du Sud).

Région	Officielle	Officieuse	Détail
Europe		X	Pour les modifications de type IB et II il existe une période tacite de mise en œuvre 6 mois après l'approbation. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peut contacter les autorités de santé pour demander une extension. Cette période est non documentée dans les lignes directrices.
USA		X	Aucun délai de période de grâce obligatoire. Il faut tenir compte de criticité du changement ainsi que de la chaîne d'approvisionnement. C'est donc du cas par cas.
Japon	X		La société peut demander officiellement une période de grâce de 6 mois. Cependant, aucune autre <i>variation</i> ne pourra être soumise durant ce délai.
Corée du Sud	X		Pas de période de grâce. Aucune importation possible pour les lots avant changement.

Tableau VII : Comparaison du délai de période de grâce pour les régions ICH et la Corée du Sud

- 3) Il est possible d'utiliser la date de soumission comme moyen permettant de retarder l'approbation du changement.

En effet avec une bonne connaissance des différents temps d'approbation des changements selon les pays où la *variation* est à soumettre il est possible de retarder l'approbation du changement dans un pays approbateur rapide. (Figure 10)

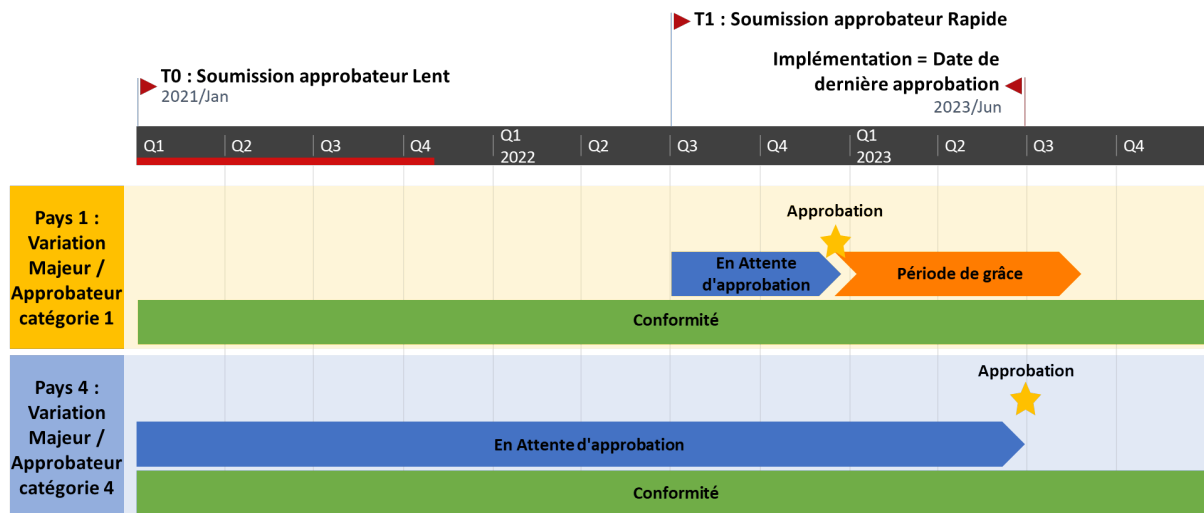


Figure 10 : Frise chronologique d'une soumission à T0 et d'une soumission tardive selon le type d'approbateur

- 4) Cela nuit fortement à la démarche d'amélioration continue.

- 5) La date d'implémentation du processus peut être antérieure de quelques semaines à plusieurs mois à l'implémentation pour le marché selon l'étape du processus concernée.

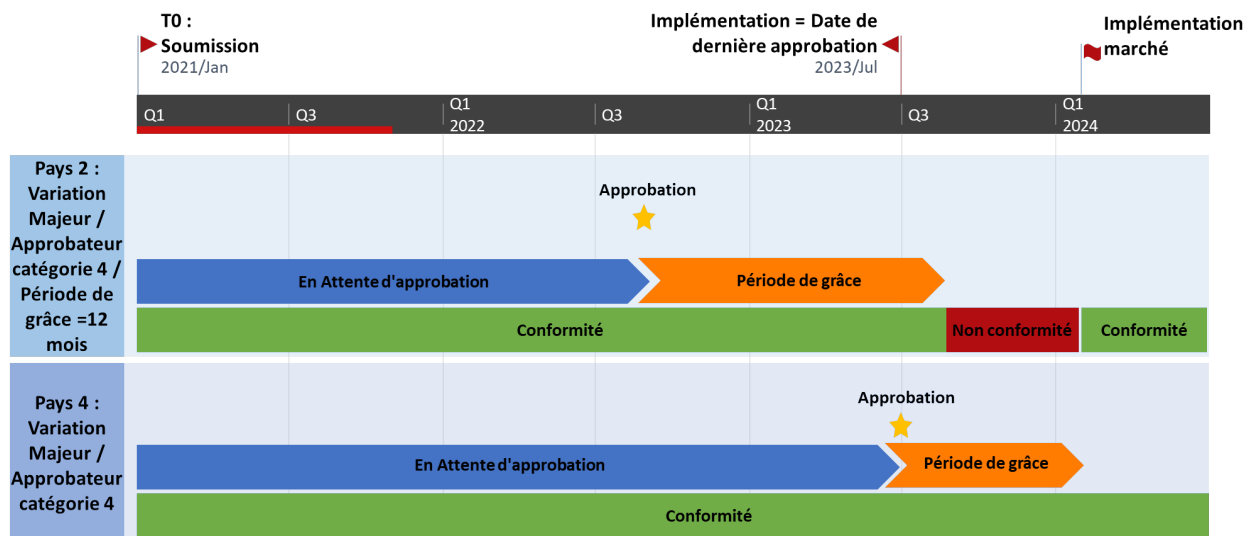


Figure 11 : Frise chronologique dans le cadre d'un changement survenant tôt dans le processus de fabrication

Ceci est un nouveau facteur complexifiant le processus. En effet, la Figure 11 montre que dans le cadre d'un tel changement le produit enregistré n'est encore pas produit entre Q3 2023 et Q1 2024 ce qui peut emmener à une non-conformité réglementaire.

Pour conclure, les frises chronologiques précédentes démontrent que l'implémentation après la dernière approbation possède des inconvénients majeurs, voir insurmontables et n'est donc pas adaptée à la production biopharmaceutique.

3.4.2. Implémentation par approbation

Voici un exemple de frise chronologique (Figure 12) où l'implémentation du processus a lieu en amont de la soumission, et où les implémentations sur les différents marchés se font en fonctions des approbations respectives.

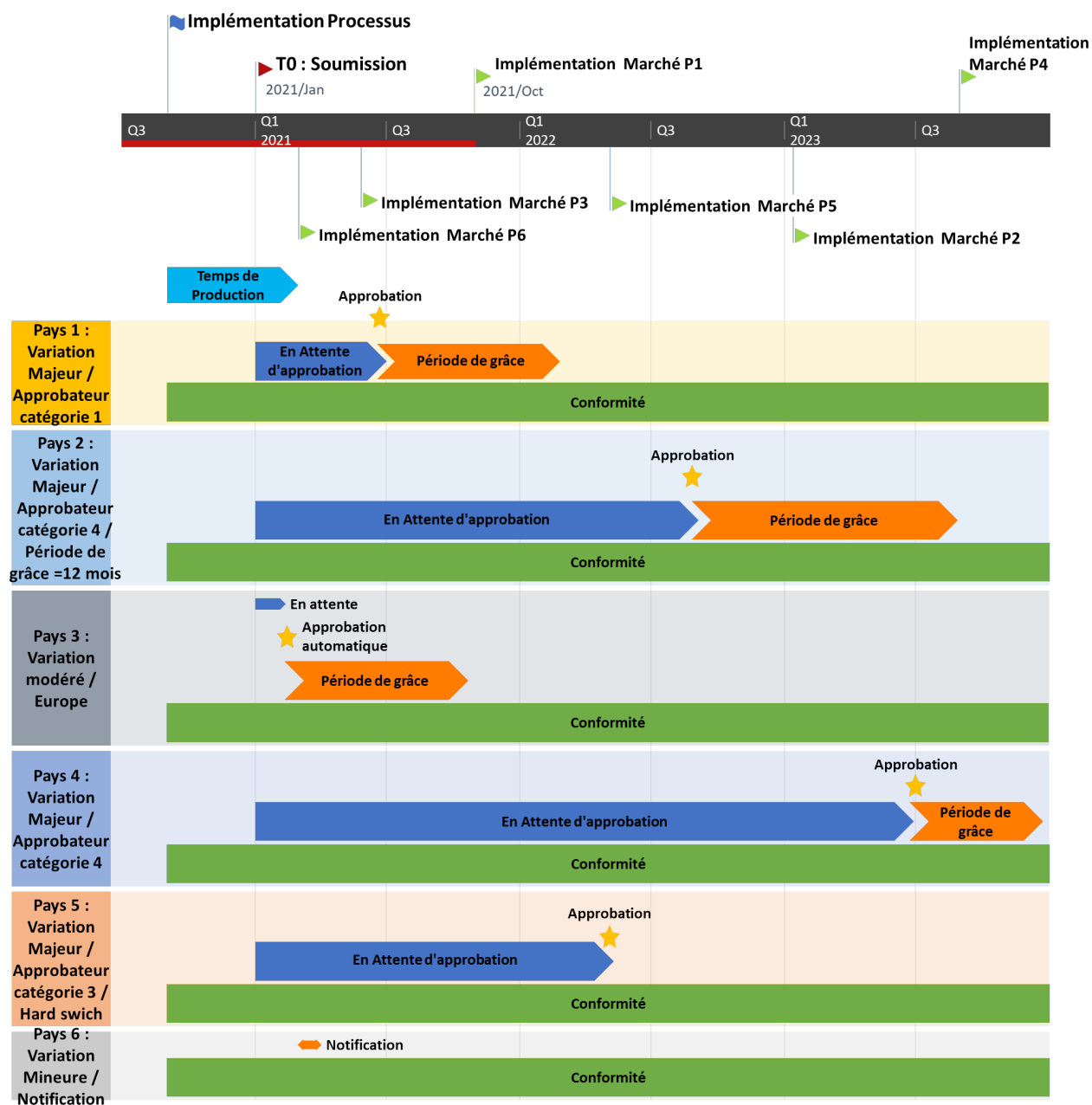


Figure 12 : Frise chronologique où l'implémentation du processus a lieu en amont de la soumission, et les implémentations des marchés se font suivant les approbations

Il est alors observable :

- 1) C'est un système très flexible permettant de suivre au mieux les approbations et de rester en conformité réglementaire.
- 2) Cela nécessite deux processus en parallèle, l'ancien et le nouveau, au moins de l'implémentation du processus à l'implémentation dans le dernier pays.

Ce double processus n'est pas anodin, car il a l'inconvénient majeur de complexifier toutes les activités ci-dessous. En effet, le volume de production est constant, mais divisé en deux produits différents :

- Production :
 - Deux campagnes de production différentes
 - Deux dossiers de lots différents
- Contrôle qualité :
 - Test à faire sur chaque produit
- Assurance qualité :
 - Plus de revues de dossier de lot.
 - Activités de libération complexe dépendant des différents codes produits.
- Chaîne logistique :
 - Gestion des productions selon les produits
 - Gestion et augmentation des stocks
- Réglementaire :
 - Gestion du changement qui est complexe.

De plus, le risque d'erreur se trouve considérablement augmenté avec cette approche.

Ainsi, seul un système qualité bien structuré peut permettre de rester en situation de conformité réglementaire malgré la complexification des activités quotidiennes induite par la maintenance du dossier d'AMM.

Partie 2 : Exemple de système qualité en place permettant le maintien de la conformité réglementaire

Dans cette partie 2, un exemple de système utilisé pour maintenir la conformité réglementaire sera présenté. L'objectif de cette partie est de montrer le lien fort entre l'aspect réglementaire et l'aspect qualité, de façon routinière.

1. Rappel du procédé de fabrication des médicaments issus des biotechnologies

Commençons par un rappel des procédés de fabrication d'une protéine recombinante par des cellules ovariennes de hamster (CHO), de la substance active au produit formulé puis produit fini.

1.1. Substance active

1.1.1. Processus de production

Le processus de production de la substance active (Figure 13) se déroule selon les étapes suivantes :

- Amplification cellulaire :

L'amplification cellulaire est la première étape du processus. Une ampoule de la Banque de cellules de travail, contenant quelques cellules CHO modifiées, est décongelée et insérée dans un milieu nutritif pour répliquer la cellule. Cette étape de réplification est réalisée de façon successive dans des contenants augmentant de taille jusqu'à atteindre le nombre voulu de cellules.

- Bioproduction :

Les cellules obtenues durant l'amplification cellulaire sont insérées dans un bioréacteur. Celui-ci est également rempli avec un milieu nutritif et permet le contrôle d'autres paramètres majeurs comme le pH, la température, l'agitation, l'oxygène dissous.

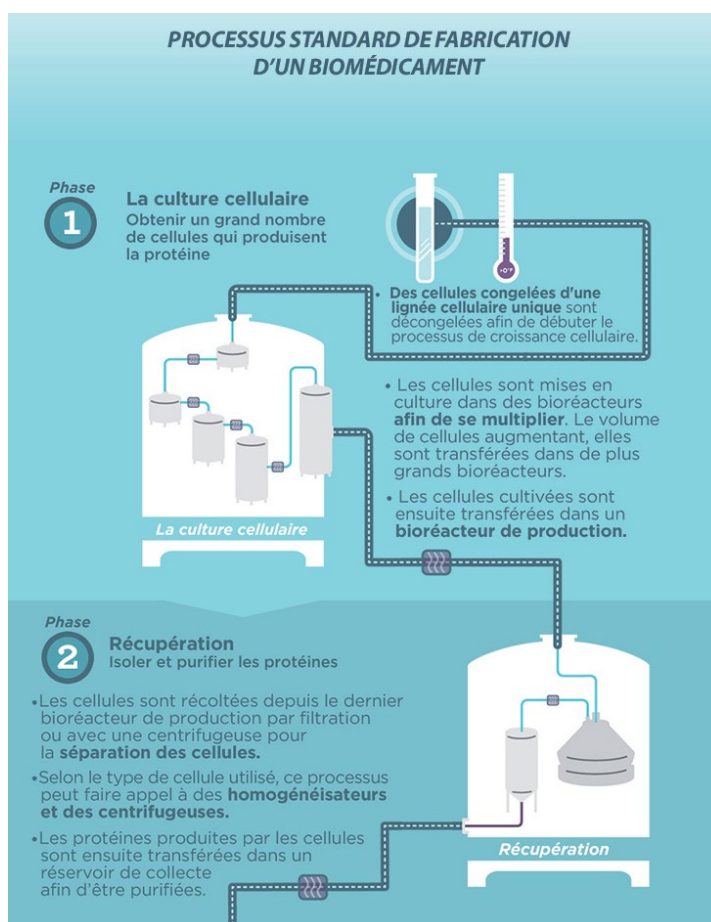


Figure 13 : Schéma simplifié du processus de production (20)

Les cellules CHO ont une expression extracellulaire, c'est-à-dire qu'elles excrètent les protéines d'intérêt dans le milieu cellulaire. Celui-ci sera donc récupéré sous forme de multiples récoltes. Néanmoins, ces récoltes sont un mélange de milieu de culture, de protéine d'intérêt, de cellules animales et autres impuretés.

1.1.2. Processus de purification

Une fois la protéine d'intérêt produite et récoltée une purification est nécessaire pour aboutir à la substance active voulue. (Figure 14)

- La purification :

La purification a lieu en utilisant des méthodes de chromatographie orthogonale afin d'éliminer lors de chaque étape des impuretés différentes.

- Polissage :

Il s'agit des dernières étapes de traitement, permettant le stockage de la molécule d'intérêt sous forme de substance active pure et stable.

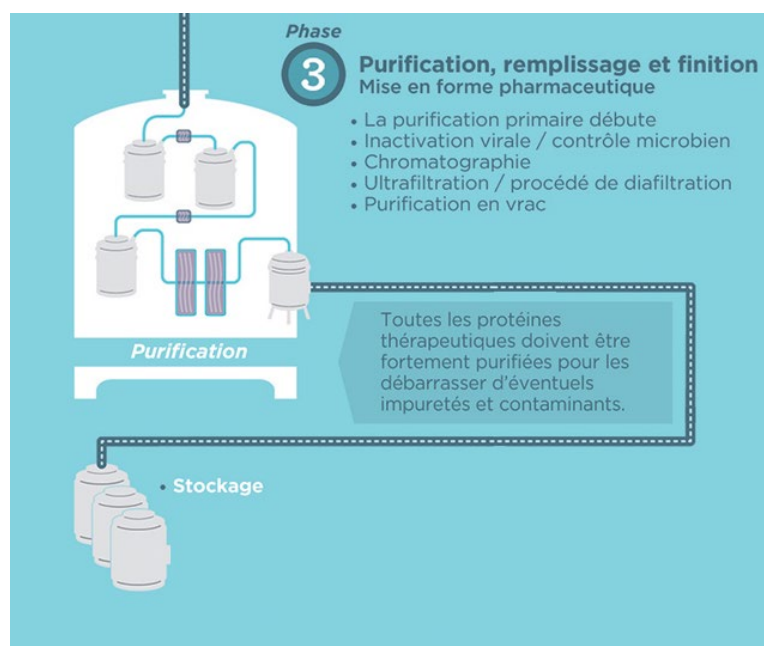


Figure 14 : Schéma simplifié du processus de purification (20)

1.2. Produit formulé

1.2.1. Remplissage aseptique

Les protéines thérapeutiques ne peuvent pas être prises par voie orale, du fait de leur structure protéique, qui serait détruite par les enzymes gastriques. La voie d'administration préférentielle est donc l'injection. Par conséquent, le remplissage doit être aseptique et le produit formulé stérile.

C'est lors de cette étape que les excipients sont formulés avec la substance active, puis le contenant primaire rempli et fermé.

Pour certains produits une étape supplémentaire de lyophilisation existe. Il s'agit ici de retirer l'eau d'un produit grâce à une surgélation suivie d'une évaporation sous vide.

Cette étape a l'avantage de stabiliser la protéine qui pourra alors être conservée à température ambiante. Cependant, le produit fini devra également comprendre un autre flacon ou une seringue de diluant, généralement de l'eau pour préparation injectable, afin d'effectuer la reconstitution du produit fini pour injection au patient.

1.2.2. Contrôle visuel

Il s'agit de la réalisation d'une activité de mirage sur les flacons, cartouches ou seringues préremplies de produit formulé. Cette étape permet d'éliminer tout défaut tel que :

- Défaut sur le flacon.
- Absence de bouchon ou *flip off*.
- Présence de particule.
- Défaut de remplissage.
- Mauvaise couleur de *flip off*.

C'est seulement après ce contrôle que les produits formulés peuvent passer à l'étape de packaging secondaire.

1.3. Produit fini

Le packaging final ou secondaire se fait pour un ou plusieurs pays donnés, selon les différents articles de conditionnement autorisés (notice, boîte, étiquette selon le module 1 du CTD). Cette opération a lieu sur des lignes manuelles, semi-automatiques ou automatiques et peut permettre la combinaison du produit formulé au diluant nécessaire à l'injection, ou à des dispositifs médicaux, comme des auto-injecteurs.

Tous les états du produit cités plus haut (substance active, produit formulé, produit fini), correspondent à une étape du processus de fabrication du médicament, et leur nomenclature fait partie du schéma de codage interne à l'entreprise. (Chapitre 2. Schéma de codage)

2. Schéma de codage

La création de tous les codes matériels de l'entreprise se basent sur un système appelé le schéma de codage. En voici les principales règles :

- Il est composé de huit caractères dont le premier représente le type de matériel, comme décrit dans le Tableau VIII :

1ere lettre	Type de matériel
Matières premières	
C	Chimique, Résine
P	Material de packaging
Q	Filtres
S	Milieu de culture
T	Matériel d'analyse pour la microbiologie
X	Excipient
Y	Consommable
Substance active	
A	Substance active
Produit formulé	
I	Produit formulé, Diluent
V	Produit formulé, Vrac
Produit fini	
F	Produit fini
Artwork	
E	Boite
L	Étiquette
N	Notice

Tableau VIII : Signification de la 1re lettre du schéma de codage

- Pour les codes A, I, V, F :
 - o Les deuxième et troisième caractère représentent la famille de produit ;
 - o Le quatrième caractère représente le dosage ;
 - o Les autres peuvent représenter l'origine, le pays de destination, ou encore ne rien représenter, selon le code et la position.

L'unicité du code matériel permet de lui attribuer un certain nombre de caractéristiques dans les quatre derniers caractères sans pour autant qu'il y ait un schéma associé.

Ainsi, un code matériel représente un lot de substance active d'un site de fabrication tandis qu'un autre code matériel représentera un lot de même substance active produite sur autre site de production.

De même, des codes matériels différents peuvent servir, pour le même produit, à différencier :

- Le contenant primaire
- Différents processus de fabrication
- Différentes suites de production

Ce système, bien qu'indirect aide fortement à la recherche et à l'application des restrictions réglementaires.

3. Gestion des paramètres enregistrés dans les dossiers d'AMM

3.1. Gestion des spécifications des produits via les Monographies Qualité du Produit (MQP)

Les monographies qualité des produits (MQP) sont applicables :

- A la substance active
- Au produit formulé
- Au diluant
- Au produit fini combiné à un dispositif d'injection.

Il existe une monographie qualité pour chacune des catégories ci-dessus, si applicable, pour chacun des produits ayant a minima un enregistrement réglementaire.

Chacune d'entre elles spécifie l'ensemble des critères auxquels le produit correspondant doit se conformer selon les critères enregistrés.

Cependant, comme vu au chapitre 3.2 de la partie 1, les enregistrements réglementaires initiaux ne sont pas tous identiques.

Une MQP ne détaille pas pour chaque pays l'ensemble des conditions enregistrées, mais fait le résumé de ce qui est enregistré dans les différentes sections du module 3 du CTD : (Tableau IX)

Inclus dans la monographie qualité du produit.	Section substance active	Section produit fini
Nom, dosage	3.2.S.1.1	3.2.P.1.1
Site de fabrication, d'assemblage, et libération	3.2.S.2.1	3.2.P.2.1
Conditionnement	3.2.S.6	3.2.P.7
Spécification analytique incluant les critères d'acceptation et les méthodes d'analyse.	3.2.S.4.1/3.2.S.4.2	3.2.P.5.1/3.2.P.5.2
Conditions de stockage et d'envoi	3.2.S.7.1	3.2.P.8.1
Composition	Non applicable (N/A)	3.2.P.3.2
Processus de fabrication incluant les étapes critiques, les contrôles durant le processus avec les critères d'acceptation associés	3.2.S.2.2/3.2.S.2.4	3.2.P.3.3/3.2.S.2.4

Tableau IX : Lien entre la monographie qualité du produit et le module 3 du CTD

Nous pouvons remarquer dans ce tableau que la majorité des chapitres contenant des conditions établies selon ICHQ12 sont repris dans la monographie d'un produit.

Différents groupes analytiques sont introduits dans cette MQP et représentent les différentes spécifications du produit enregistrées, selon les pays. Le détail des tests, critère d'acceptation et méthode d'analyse est effectué en fonction des différents groupes analytiques.

Exemple :

Groupe analytique :

- EU
- ROW (« Reste du monde »)

Test	Critère d'acceptation	Méthode
Ammonium	EU : Maximum 0,6 Partie par Million (ppm) ROW: N/A	Ph.Eur

La MQP est mise à jour en suivant le système de gestion des changements, notamment lors de changement d'exigence d'une pharmacopée, lors de changement de processus de fabrication, ou encore changement dans le dossier CMC.

3.2.Gestion des spécifications opératoires via le dossier de lot

Les *In process control* (IPC – « contrôles en cours de production ») enregistrés sont repris des MQP pour être intégrés aux spécifications opératoires. Celles-ci sont ensuite inscrites dans les dossiers de lots, avec les critères d'acceptation associés. La reprise de ces critères d'acceptation permet leur bon suivi. En effet, cela permet de vérifier la conformité du lot à chacune des spécifications opératoires directement durant le processus de fabrication, et de les confirmer durant la revue du dossier de lot par l'assurance qualité. Un critère non conforme déclenche immédiatement l'ouverture d'une déviation.

Cela concerne principalement les attributs qualité critiques ainsi que les paramètres critiques du processus. Par conséquent seulement très peu de changements, gérés par le processus de gestion des changements, concernent ces paramètres de production. Ils sont donc relativement stables et génèrent peu de restrictions réglementaires.

3.3.Gestion des matières premières

La gestion de la conformité des matières premières, selon les sections 3.2.S.2.3, 3.2.P.4.1, 3.2.P.4.2, 3.2.P.4.5 et 3.2.P.4.6 a en partie lieu en fonction des spécifications matières effectives.

Une spécification matière décrit si la matière est enregistrée. Aussi, elle liste les attributs et les exigences auxquelles un matériel doit satisfaire pour qu'un lot de la matière correspondante puisse être libéré. Ces attributs sont associés à des critères d'acceptation appropriés et à des méthodes d'évaluation données.

Voici la liste des attributs définis dans une spécification matière :

- Fabricant
- Fournisseur
- Conditions de transport
- Documentation du fournisseur nécessaire et les critères d'acceptations
- Analyses effectuées en interne, méthode et critère d'acceptation
- Durée de vie
- Conditions de stockage

3.4.Autre paramètre

La gestion des étalons ou matières de référence ne sera pas abordée dans ce document étant donné que ce processus est sous la responsabilité et effectué dans un autre site du groupe.

3.5. Résumé des enregistrements par pays, la fiche de destination autorisée (FdA)

La fiche de destination autorisée (FdA) s'applique aux matières actives et aux produits destinés à la commercialisation et à la distribution sur les marchés pour lesquels ils sont enregistrés, soit aux :

- Substances actives
- Produits formulés
- Produits finis
- Dispositifs médicaux (aiguilles, parties de dispositifs d'injection)

Le but d'une FdA est d'apporter les informations réglementaires nécessaires aux différents départements d'assurance qualité pour la libération des lots. Elle renseigne, pour un produit défini, des spécificités enregistrées dans chacun des pays à travers le monde et est une garante du statut réglementaire des produits fabriqués par le site.

Les spécificités apparaissant dans une FdA sont regroupées par département d'Assurance Qualité (AQ) comme décrits en Tableau X :

AQ Substance Active	AQ Produit Formulé	AQ Produit fini
–Durée de vie de la substance active – MQP de référence – Code A autorisé	– Durée de vie du produit fini – Code I et/ou V du produit et de son diluant – Dosages enregistrés – Sites de production – Suites de production – MQP de référence	– Conditions de stockage – Sites de libération enregistrés – Sites de packaging et assemblage dans le cas des dispositifs médicaux – Dispositifs médicaux inclus dans le pack si applicable

Tableau X : Informations apparaissant dans la FdA, regroupées par département AQ

Voici un exemple de FdA (Figure 15) :

Famille de produit fini FXXXAAAA																						
DESTINATIONS	Substance active					Produit formulé					Diluant								Site de libération du produit fini			
	Période de retest = 24 M	Durée de vie = 60 M	Site X		spécification	Durée de vie	Température de stockage	Dosage XX		spécification	Site X				Site Z	spécification						
			A	CCP 1488215				N u m é r o P	Suite 2		Suite 6		Suite 2						Suite 6			
													60 M	36 M					60 M	36 M		
																					China	China

Figure 15 : Exemple de fiche de destination autorisée

Les critères inscrits sur la FdA permettent ainsi la sélection et le contrôle de la distribution des lots sur les marchés en toute conformité avec les paramètres enregistrés, et ce dans chaque pays.

4. Gestion des changements

4.1. Système de gestion des changements internes : Le Processus de Contrôle des Changements (PCC)

Le système de gestion des changements fait partie du système qualité comme décrit dans l'ICH Q10 Système Qualité Pharmaceutique. (21)

Ainsi tout changement entrepris fait l'objet du processus de contrôle des changements. Celui-ci répond donc aux exigences de l'ICH Q10.

- Les changements sont évalués via une analyse de risque de type *Failure Modes and Effects Analysis* (FMEA - « Modes de défaillance et analyse des effets »)
- Les changements sont évalués par rapport aux différentes autorisations de mise sur le marché. Une évaluation est effectuée afin de déterminer si un ou des changements doivent être apportés au dépôt réglementaire.
- Des experts du sujet sont systématiquement impliqués dans la revue du changement.
- Un contrôle d'efficacité du changement doit être entrepris afin de confirmer que les objectifs du changement ont été atteints et qu'il n'y a pas eu d'effet nuisible sur la qualité du produit.

Cette gestion des changements a lieu dans un outil informatique validé et suit le diagramme de flux présenté en Figure 16 :

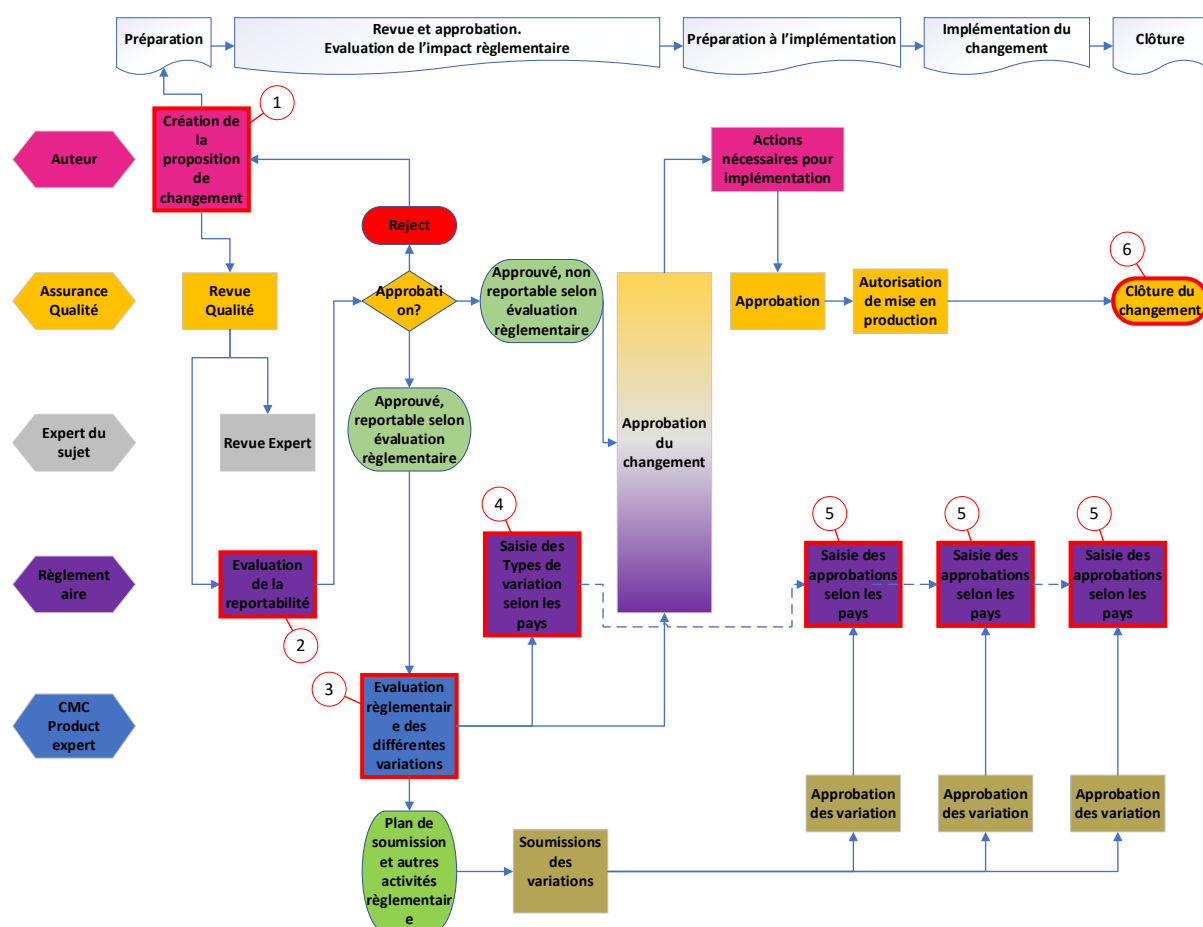


Figure 16 : Diagramme de flux du processus de gestion des changements

Voici le détail permettant le suivi réglementaire concernant les étapes entourées en rouge :

1) Création de la proposition de changement

Durant la création du processus de contrôle des changements, la liste des codes de produits formulés impactés est obligatoire. Celle-ci est constituée à partir d'une liste officielle des produits enregistrés ou en cours d'essai clinique et résume :

- Le nom
- La suite de fabrication
- Le code du produit/dosage soit les 4 premiers digits du schéma de codage suivi de xxxx.
 - Ex. : I121xxxx Nom du produit formulé Numéro de suite

Le principe des 4 yeux est appliqué à cette liste qui est confirmée par un expert CMC.

2) Évaluation de la reportabilité

Il s'agit d'une étape obligatoire effectuée par l'équipe réglementaire du site de production. Le résultat de cette évaluation est binaire :

- Reportable
- Non reportable.

3) Évaluation réglementaire des différentes *variations*

Dans le cas d'un changement déclaré reportable, une étape d'évaluation réglementaire approfondie est effectuée par un expert dossier en fonction des produits et des pays enregistrés. Le résultat de cette étape se traduit par une liste des *variations* à soumettre par pays.

Cependant, cette liste utilise des typages spécifiques à l'entreprise afin d'éliminer les différences de nomenclature entre pays.

- Type a : Aucune mesure réglementaire : Le changement peut être mis en œuvre dans certains pays sans qu'il soit nécessaire d'en informer les autorités de santé. Le changement est donc non reportable.
Cependant, il est à noter que le même changement peut être déclaré non reportable pour certains pays et reportable pour d'autres. Si une modification est évaluée comme étant de type a pour tous les pays, elle doit être déclassée en non reportable.
- Type b1 : *Do and Tell* : le changement est effectif avant la notification aux autorités de santé.
- Type b2 : *Tell, Wait and Do* : La notification aux autorités de santé est obligatoire avant l'entrée en vigueur du changement ; l'approbation est implicite après la période d'attente.
- Type c : *Tell and Do* : La déclaration et l'approbation explicite des autorités de santé sont obligatoires avant que le changement n'entre en vigueur.

Le Tableau XI compare les nomenclatures des typages de l'entreprise par rapport aux régions ICH.

	EU	USA	JAPON	Système interne
Typage du changement	Type II	Changement Majeur	Demande de modification partielle	c
Typage du changement	Type IB	Changement Modéré		b2
Typage du changement	Type IA	Changement Mineur	Notification de Changement Mineur	b1
Typage du changement	Non reportable	Non reportable	Non reportable	a

Tableau XI : Comparaison des nomenclatures des typages de changement des Régions ICH et du système interne

4) Saisie des *variations*

La liste des typages par pays est entrée dans une grille spécifique de l'outil informatique par l'équipe réglementaire locale.

5) Saisie des approbations de *variations*

Lors de chaque approbation de *variation*, implicite (type b2) ou explicite (type c) l'équipe réglementaire locale passe le pays en approuvé dans la grille correspondante.

6) Clôture du changement

La clôture du changement ne peut avoir lieu que lorsque toutes les actions sont terminées, incluant le contrôle d'efficacité du changement et l'approbation du changement par tous les pays.

4.2. Gestion des changements fournisseurs (CF)

Les changements liés aux matières premières sont inévitables. Ceux-ci peuvent être de diverses natures et peuvent avoir un potentiel impact qualité ou réglementaire pour le site de production.

La maîtrise des changements fournisseurs fait donc partie intégrante du système Qualité.

En ce sens, la déclaration des changements par le fournisseur est incluse dans tous les contrats techniques qualité entre les fournisseurs et l'entreprise de fabrication de biomédicament.

Une fois reçue, la notification est traitée selon le processus décrit en Figure 17.

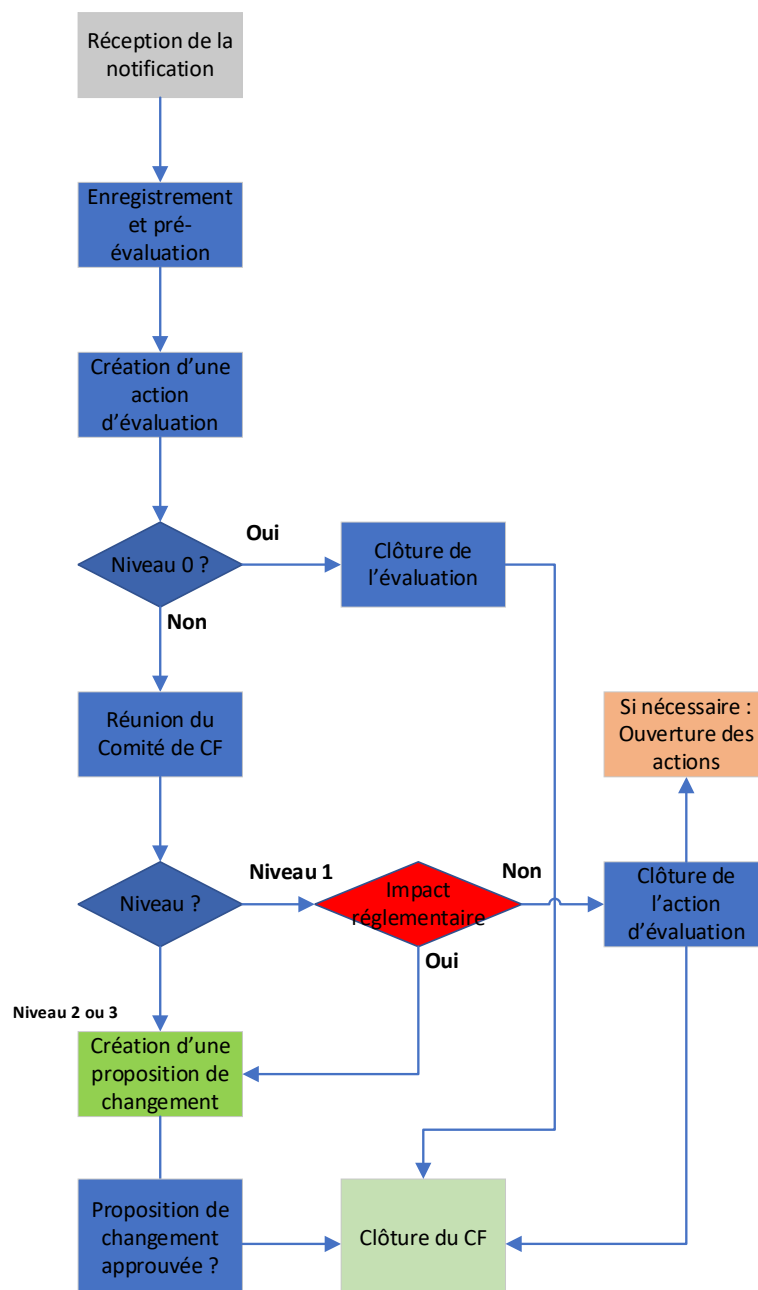


Figure 17 : Diagramme de flux du processus de gestion des changements fournisseurs

Voici à quoi correspondent les différents niveaux de changement utilisés (Tableau XII) :

Niveau	Définition
0	Information/pré-notification Changement administratif chez le fournisseur Notification sans impact sur la qualité du matériel ou du service
1	Notification sans impact sur la qualité du produit, du matériel ou du service, mais nécessitant une mise à jour administrative (document ou système)
2	Notification avec potentiel impact sur la qualité du produit
3	Notification de changement urgente et/ou critique

Tableau XII : Définition des niveaux de changement

Cette évaluation des changements fournisseurs (CF) permet donc d'évaluer l'aspect qualité, mais également l'aspect réglementaire. Dans le cas où un impact réglementaire serait évalué, le processus de gestion des changements est enclenché et l'évaluation réglementaire des différentes *variations* sera alors faite lors de ce processus.

À noter qu'un lot de matière première ne peut pas être libéré pour la production tant qu'il est impacté par un changement fournisseur non clôturé. Ce système garantit donc un contrôle complet sur le potentiel impact qualité, mais aussi réglementaire des changements fournisseurs.

4.3. En cas de types b2 ou c : Création d'un nouveau code matériel

Dans certains cas, le fait d'avoir une *variation* de type b2 ou c déclenche la création d'un nouveau code matériel.

En effet si le changement a lieu dans le processus de production d'une substance active ou d'un produit formulé cela permet de garder la traçabilité des différents processus existant, ainsi que l'application des restrictions selon le code matériel.

Voici quelques exemples :

- Second fournisseur de *Fetal Bovine Serum* (FBS – « Sérum fœtal de bovin »)
- Changement de packaging primaire.

Un changement de durée de vie sur un diluant nécessite également la création d'un nouveau code matériel afin de faire coexister les différentes durées de vie.

En revanche, les *variations* b2 et c suite aux changements fournisseurs ne déclenchent pas la création d'un nouveau code.

Exemple :

- Changement des spécifications fournisseur d'une résine de chromatographie.
- Changement de nom de l'entreprise fournisseuse de FBS.

4.4. Modification de la Monographie Qualité Produit (MQP)

La modification de la partie analytique de la Monographie Qualité Produit déclenche la mise à jour des plans d'inspections dans le *Laboratory Information Management System* (LIMS – « système de gestion de l'information du laboratoire »)

4.5.Modification de la fiche de destination autorisée (FdA)

La Figure 18 montre le flux de mise à jour de la FdA suite à une approbation réglementaire dans le Processus de Contrôle des Changements (PCC) ou à une mise à jour des informations réglementaires dans le *Regulatory Information Management Software* (RIMS – « Systèmes de gestion de l'information réglementaire »). Le département réglementaire est responsable de la modification des éléments opérationnels de la FdA.

La date d'effectivité des FdA est choisie en premier lieu en fonction des périodes de grâce des différents pays impactés. Cela est ensuite coordonné avec les différents experts, dans le but de :

- Gérer les stocks ;
 - Par exemple : continuer sur l'ancien code afin de baisser les stocks avant de changer vers le nouveau.
- Mettre à jour le LIMS en cas d'impact sur les plans d'inspection ;
- Mettre à jour l'*Enterprise Resource Planning* (ERP - « Progiciel de Gestion Intégrée ») en cas d'impact sur les durées de vie ;
- Mettre à jour les *Bill of Materials* (BOM – « Recette de Matériel ») en cas d'impact sur les codes I, V, F. (cf. chapitre 5.4)

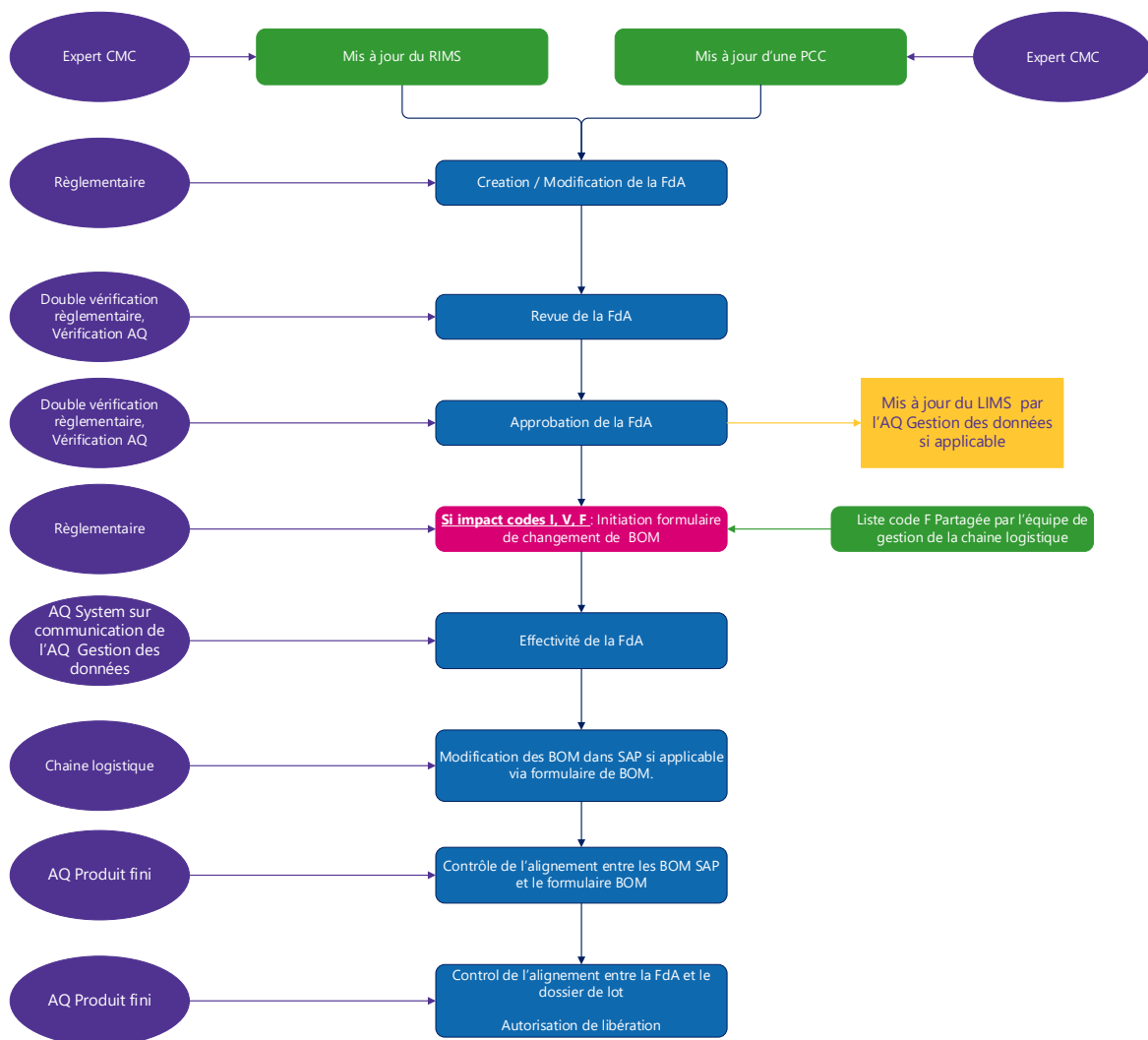


Figure 18 : Diagramme de flux du processus de mise à jour des FdA

4.6. Le *Laboratory Information Management System* (LIMS – « système de gestion de l'information du laboratoire »)

Le LIMS, système de gestion de l'information du laboratoire, est un logiciel permettant entre autres d'assigner un ou plusieurs plans d'inspection, contenant des séquences d'analyse, avec critères d'acceptation à des codes matériels.

Ainsi la gestion de la partie analytique de la MQP se fait avec le LIMS. En effet, chaque groupe analytique de la MQP devient un plan d'inspection selon ces propres analyses et critères d'acceptation.

Ensuite, les plans d'inspection sont assignés aux différents codes matériels en fonction de la FdA. En effet, à chaque code matériel doivent être assignés tous les plans d'inspections des groupes analytiques pour lequel au moins une destination est autorisée.

Exemple :

Destination	I011XXX1	I011XXX2	Groupe analytique
A	Oui	Oui	EU
B	Oui	Non	JP
C	Non	Oui	ROW

Tableau XIII : Exemple d'assignation de plan d'inspection aux codes matériels en fonction de la FdA

Ainsi, dans l'exemple mis en œuvre par le Tableau XIII, la MQP fait état des groupes analytiques EU, JP et ROW. Cependant le code I011XXX1 doit avoir le plan d'inspection EU et JP assigné, mais non ROW puisqu'aucune destination n'accepte ce code matériel et n'a pour spécification enregistrée ROW. Il serait ainsi inutile de faire des tests supplémentaires.

Lors de la mise à jour des FdA, l'impact sur le LIMS est donc évalué par l'AQ Gestion des données.

Dans le cas où un lot d'un code matériel n'aurait pas été testé selon tous les groupes analytiques lui étant assignés, une déviation serait ouverte et les pays enregistrés avec un groupe analytique non testé seraient ajoutés dans le champ commentaire du lot, sur le Progiciel (SAP), comme étant des restrictions.

5. Utilisation de l'Enterprise Resource Planning (ERP - « Progiciel de Gestion Intégrée ») dans un but règlementaire

5.1. Quésaco

Un ERP, est un progiciel de gestion intégrée permettant de gérer l'ensemble des processus opérationnels d'une entreprise, en intégrant l'ensemble des fonctions de cette dernière comme la gestion des ressources humaines, la gestion comptable et financière, l'aide à la décision, mais aussi la vente, la distribution, l'approvisionnement.

L'ERP dont nous allons parler dans cette thèse est SAP, le leader mondial du marché. Il est donc également utilisé par l'assurance qualité, dans un but qualité, mais aussi règlementaire.

Voici plusieurs flux (Figure 19 à 21) montrant les bases nécessaires à une bonne compréhension de la suite de cette partie.

Pour rappel, toutes les matières utilisées dans l'entreprise possèdent un code matériel selon le Schéma de codage défini au chapitre 2. Lors de la création d'un code matériel, il est également renseigné dans la vue maitresse du code matériel de multiples informations. Il s'agit notamment des informations concernant les achats, le planning ainsi la qualité. C'est dans cette vue qu'est décidé, pour chaque code matériel, si les lots achetés ou produits doivent avoir leur stock initial en statut utilisable ou en statut restreint. Il est ainsi paramétré que les lots de matières actives ainsi que les lots de matières premières ont un stock initial en statut restreint, préalablement à une décision d'utilisation par l'assurance qualité.

La Figure 19 présente le flux SAP aboutissant à la décision d'utilisation d'un lot de matière première.

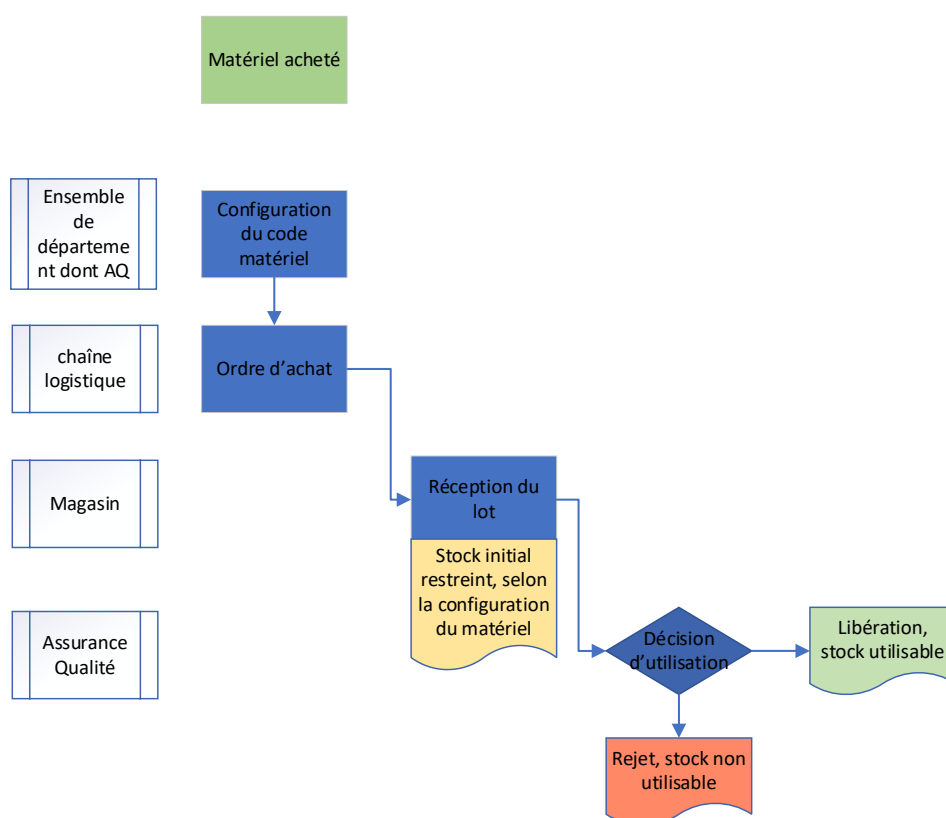


Figure 19 : Diagramme de flux de la réception à la libération d'un lot acheté dans SAP

La Figure 20 dévoile la vue maitresse d'un lot. C'est dans cette vue que toutes les informations communes d'un lot, comme la date de production, d'expiration, le statut du stock sont renseignées.

Details (Batch master)

Material: C02124 Q-SEPHAROSE FF

Batch: P0064883

Basic data 1 Basic data 2 Classification Material data Changes

Expiration Date

Date of Manuf. Sh.life exp.dte 31.03.2023 D Available from

Batch Status

Batch Status ☒ Unrestr.-use ☐ Batch restr. Last status chge 09.04.2019

Miscellaneous

Next inspection ☐ Batch Deletion Flag

Trading Data

Vendor 51014512 Ctry of origin Vendor Batch 10267300 Reg. of origin Last goods rec. 03.10.2018 Exp/imp group

Figure 20 : Vue maitresse d'un lot

Dans la figure 21 un flux de production est réalisé grâce à un ordre de production, lancé par le département chaîne logistique. Celui-ci contient les lots dont le stock est utilisable pour les différents codes matériels assignés à la BOM du code matériel à produire. Pour vulgariser la BOM est une recette tandis qu'une fois clôturé l'ordre de production est ce qui a réellement été utilisé (lots, quantités). Le stock du lot produit n'est pas utilisable préalablement à la décision d'utilisation qui sera effectuée par le département d'assurance qualité.

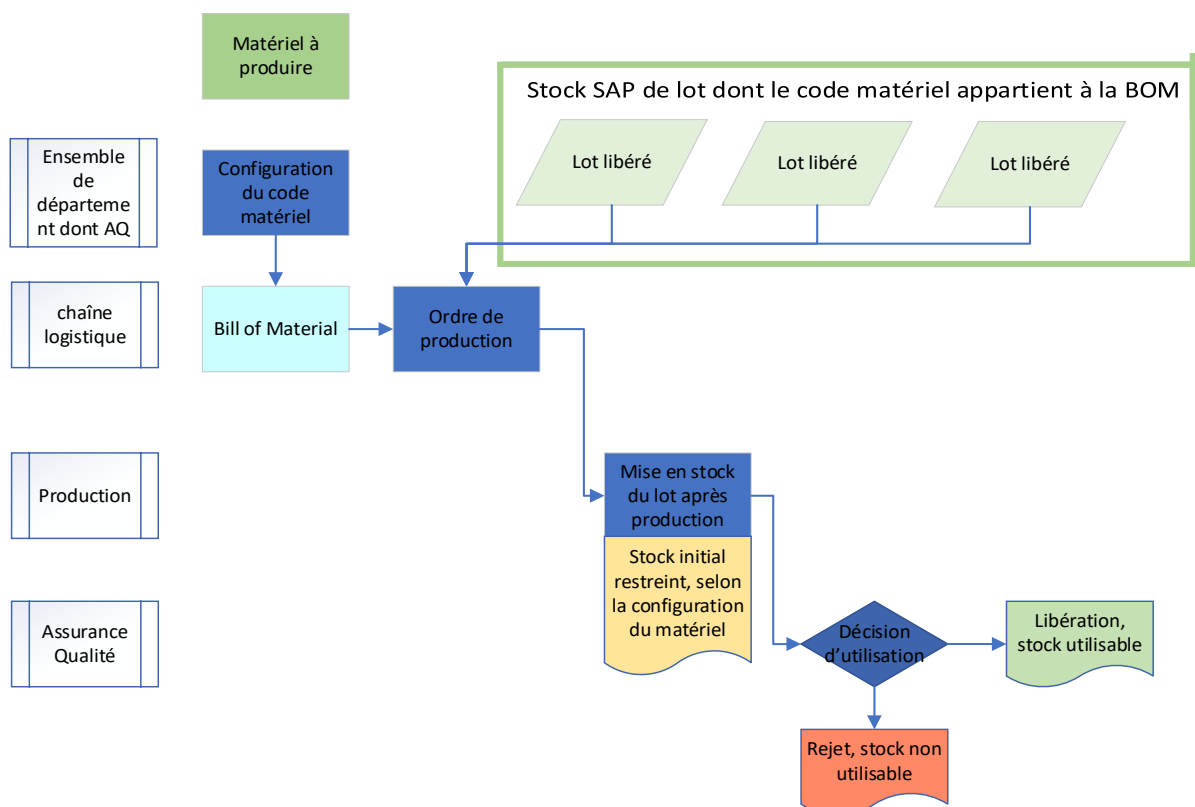


Figure 21 : Diagramme de flux de la production et libération d'un lot produit

5.2.Des restrictions réglementaires liées aux lots

Lors de la décision d'utilisation d'un lot par une personne de l'assurance qualité celle-ci peut ajouter des restrictions réglementaires dans un champ texte de la vue maitresse du lot, appelé dans cette thèse « champ commentaire ». Celles-ci sont ajoutées en notant : Ne peut pas être commercialisé pour « *Nom du pays* » / peut seulement être commercialisé pour « *Nom du pays* ».

Voici une liste de cas pour lesquels cela arrive. Excepté le premier point cela est lié à la situation d'un lot donné et non à son code matériel.

Ainsi ces restrictions sont indépendantes des restrictions réglementaires assignées au code matériel dans la FdA.

- Changement évalué comme un type b2 ou c pour lequel un nouveau code matériel n'a pas été créé et donc pour lequel il n'y a souvent pas de coexistence pré/post *variation*. C'est notamment le cas des matières premières après un changement fournisseur.
- Un lot qui n'a pas été testé selon tous les groupes analytiques assignés à son code matériel. Ce lot pourra donc seulement être commercialisé dans les pays acceptant ce code matériel, et le groupe analytique testé.
- Un critère d'acceptation non conforme pour un groupe analytique. Le lot est ainsi déclaré ne pouvant pas être commercialisé dans les pays de ce groupe analytique.
- Un lot produit à partir d'un lot ayant des restrictions dans son champ commentaire doit reporter les mêmes restrictions dans son propre champ commentaire.
- D'un lot de substance active ou produit formulé produit sur un autre site de production et possédant des restrictions réglementaires.

La Figure 22 montre un exemple du champ commentaire (à droite du *short text*) pour un lot ayant des restrictions réglementaires.

The screenshot displays the 'Details (Batch master)' window in SAP. At the top, the 'Material' is 'C02124' and the 'Batch' is 'P0064883'. The 'Q-SEPHAROSE FF' is also visible. Below this, there are tabs for 'Basic data 1', 'Basic data 2', 'Classification', 'Material data', and 'Changes'. The 'Basic data 2' tab is selected, showing the 'Text data' section. In the 'Text data' section, the 'Language Key' is 'EN' and the 'Short text' is 'Lot mis en BSK2 le 09.04.19 selon CCP 17'. Below this, there is a section for 'Date information on unrestricted use' with six date fields (Date 1 to Date 6). At the bottom, there is an 'Administration data' section with fields for 'Created by', 'Created on', 'Changed by', and 'Changed on'.

Text data			
Language Key	EN		
Short text	Lot mis en BSK2 le 09.04.19 selon CCP 17		

Date information on unrestricted use					
Date 1		Date 2		Date 3	
Date 4		Date 5		Date 6	

Administration data			
Created by	M142800	Changed by	M151476
Created on	03.10.2018	Changed on	09.04.2019

Figure 22 : Exemple d'un champ commentaire pour un lot ayant des restrictions réglementaires suite au processus Changement Fournisseur – Processus de Contrôle des Changements

5.3. Batch Status Key (BSK – « Statut du lot »)

Comme vu au chapitre 5.1 la possibilité d'utiliser un lot dépend de la Décision d'Utilisation donnée au lot par l'assurance qualité.

Plusieurs valeurs existent et représentent le statut du lot. Nous trouvons parmi celles-ci :

- BSK3 : Rejeté
- BSK1 : Usage conditionnel
- BSK0 : Libéré sans restriction
- BSK2 : Libéré avec restriction (Figure 23)

En effet, afin de repérer efficacement les lots possédant des restrictions dans leur champ commentaire, la décision d'utilisation assignée à ces lots est différente de celle des lots ne possédant pas de restrictions.

Characteristic Description	Value
Batch status key	2-Accepted, (not good for)
Shelf Life Expiration Date	31.03.2023
Batch status	unrestricted
Batch Number	P0064883

Figure 23 : BSK d'un lot ayant des restrictions réglementaires

5.4. Les Bill of Materials (BOM – « Recette de Matériel »)

La BOM c'est le squelette d'un produit. En Effet, il regroupe l'ensemble des éléments nécessaires à sa fabrication. Ainsi il est possible de restreindre les composants d'une production aux seuls codes matériels autorisés et validés par le département assurance qualité. Ce sont donc des éléments clés dans la gestion de la conformité réglementaire.

- Pour le produit fini :

Chaque code F représente, d'après le schéma de codage, une famille de produit, son dosage, mais également le ou les pays de destination ainsi que le format du packaging.

Lors de la libération, un code F est donc libéré pour un ou plusieurs pays spécifiques selon la *Bill of Artwork* (BOA – « Liste des composants de packaging secondaire autorisés »). En effet, celle-ci détermine le ou les pays de destination d'un code F selon les différents articles de conditionnements y étant assignés (notice, étiquette, boîte). Ceux-ci faisant partie du Module 1 du dossier d'AMM, ils doivent être approuvés localement par les autorités nationales, y compris en Europe. Cependant, il n'est pas rare de soumettre les mêmes notices,

étiquettes, boîtes à différents pays afin de les grouper sous un même code matériel pouvant approvisionner les différents marchés ayant donné leur accord.

Les *Bill of Materials* des produits finis sont donc critiques et sont étroitement contrôlés afin de ne posséder que des codes matériels de produit formulé, de diluant, ou de dispositifs médicaux autorisés selon le document de référence, la FdA.

Ainsi les BOM des codes de produits finis destinés à un pays spécifique sont réévaluées et modifiées lors des mises à jour des FdA ayant un impact sur l'autorisation d'un code de *Drug product* (DP – « produit formulé »), *Diluent* (DL – « diluant ») ou *Device* (DV – « Dispositif médical, d'injection ») pour ce même pays.

Cependant, il peut également exister des BOA mentionnant de multiples pays de destination acceptant différents codes de produit formulé ou diluant. Ainsi selon le code ayant réellement été utilisé lors de la production de produit fini l'assurance qualité émet une déclaration de restriction pour le ou les pays de destinations n'acceptant pas le code concerné. Le produit fini pourra ainsi seulement être distribué dans le pays pour lequel il est conforme.

5.5. Calculs de la date d'expiration

Comme mentionné précédemment, les durées de vie du produit fini sont enregistrées et doivent être respectées en fonction du pays de destination.

Ainsi la gestion du calcul de la date d'expiration est gérée par SAP en fonction de différents paramètres :

- La durée de vie saisie dans la vue maitresse d'un code matériel en fonction de sa concordance avec la FdA : lors d'un changement de durée de vie dans la FdA les durées de vie des codes F associés sont mises à jour par l'équipe locale de Gestion des Données.
- Si un composant critique tel qu'un diluant, un dispositif médical ou une aiguille est présent : la durée de vie du produit fini ne peut pas dépasser la durée de vie du composant critique.
- La date de production du produit formulé
- Les exigences locales : Certains pays n'acceptant tout simplement pas les lots dont la durée de vie a été raccourcie par un composant critique, tandis que d'autres demandent que le jour d'expiration soit exprimé.
- La règle de calcul assignée dans la vue maitresse du code F en fonction des exigences locales.

6. End to end Process

Les Figures 24, 25 et 26 schématisent l’ensemble des différents processus de libération utilisés par l’AQ à partir des différents points abordés dans la partie 2.

6.1.Libération des matières premières

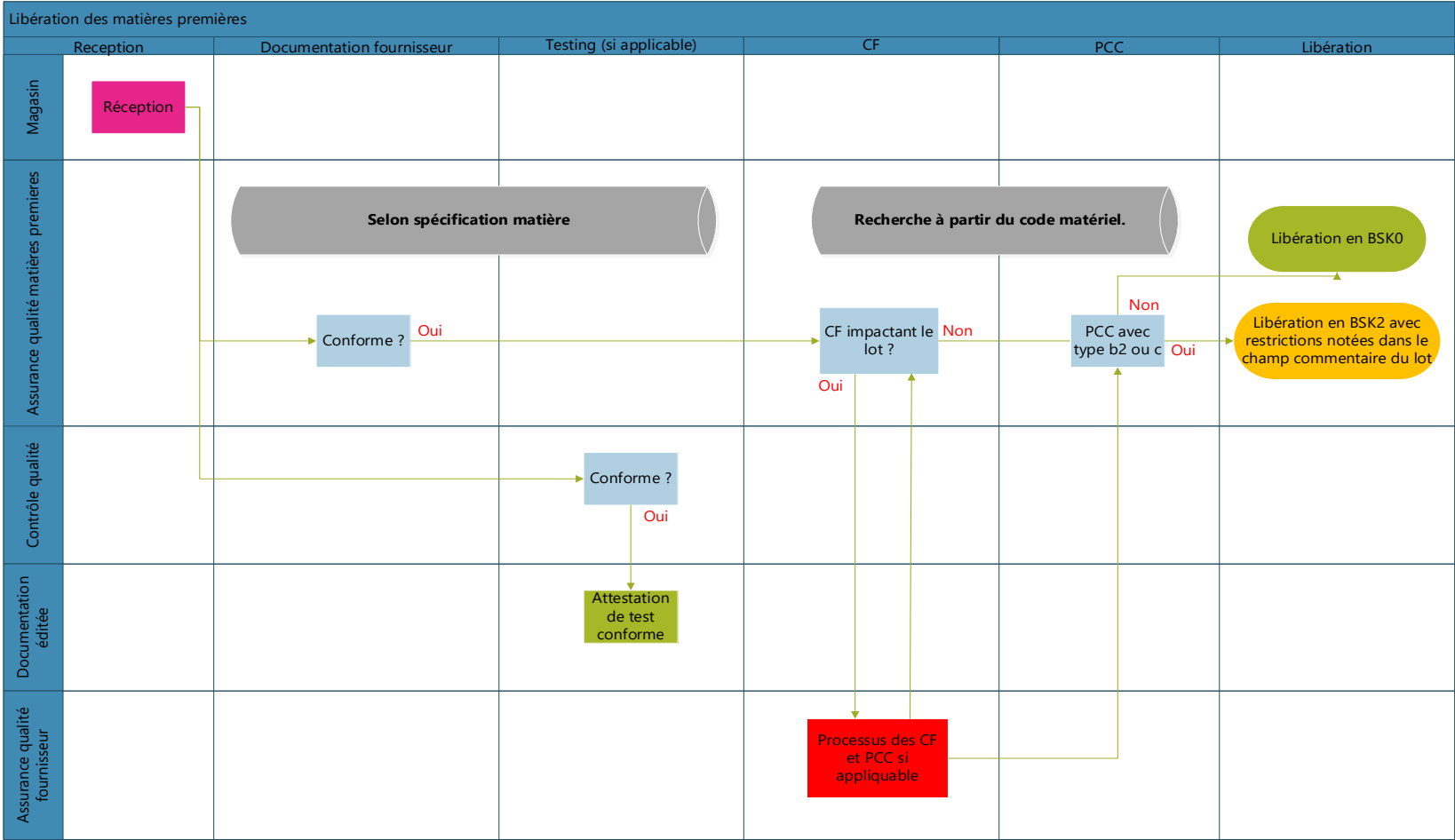


Figure 24 : Diagramme de flux du processus de libération des matières premières participant à la conformité réglementaire

6.2. Libération des substances actives et produits formulés

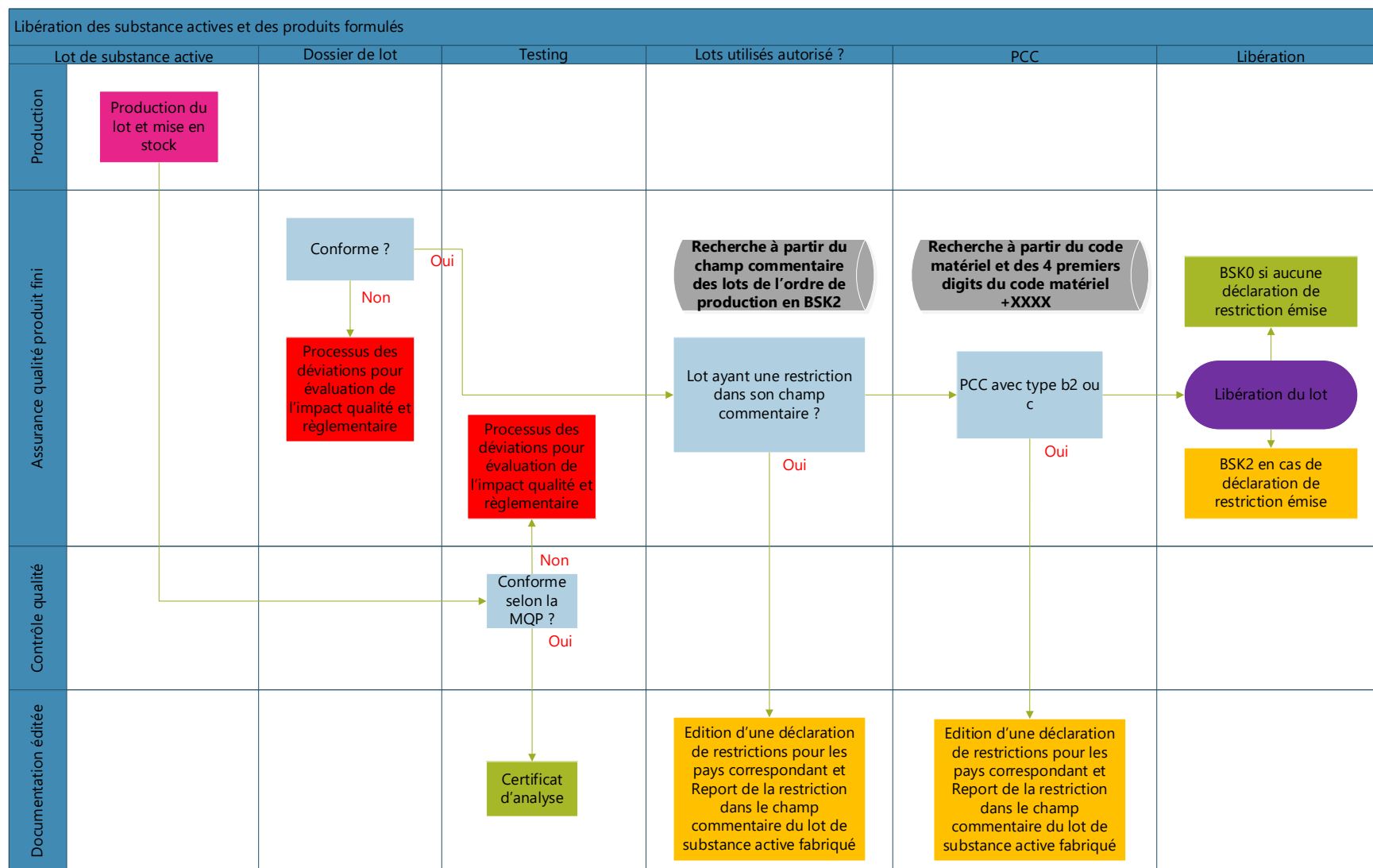


Figure 25 : Diagramme de flux du processus de libération des substances actives et produits formulés participant à la conformité réglementaire

6.3.Libération des produits finis

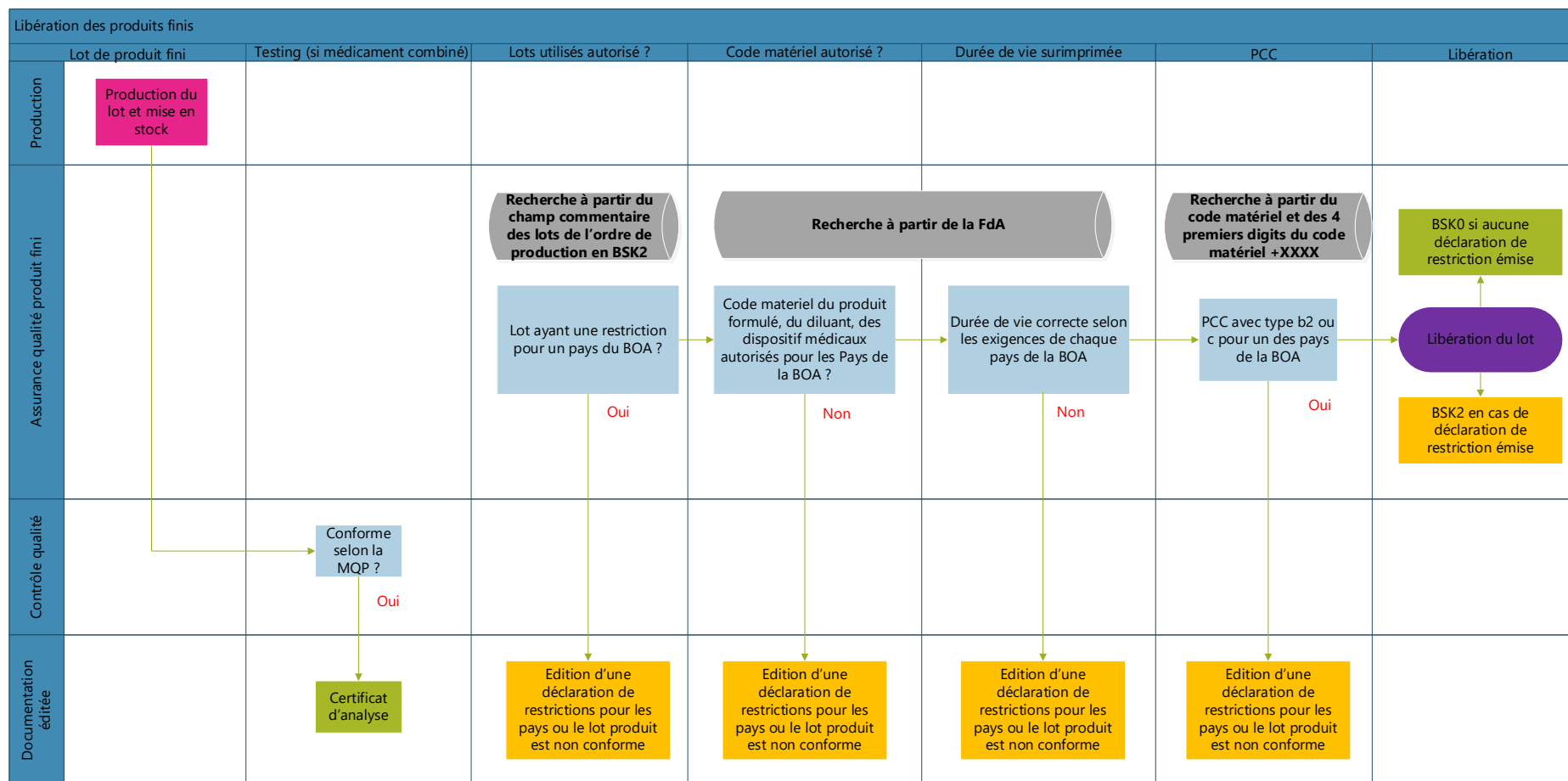


Figure 26 : Diagramme de flux du processus de libération des produits finis participant à la conformité réglementaire

La recherche manuelle à partir de la fiche de destinations autorisées sera remplacée et automatisée avec le développement d'une application ; projet auquel j'ai activement participé et qui sera décrit en partie 3.

Partie 3 : Développement et Qualification d'un système informatisé aidant à la gestion des restrictions

Dû à la complexification et à la fréquence croissante des changements de restrictions réglementaires, au risque relatif à la manipulation des fichiers Excel et au fait que le contrôle des restrictions lors de la libération des lots par l'assurance qualité soit effectué manuellement, le développement d'un système informatisé sous forme d'une application conforme aux *Good Manufacturing Practice* (GMP – « Bonnes pratiques de fabrications »), appelée *Batch Restriction Management* soit BRM s'est avéré nécessaire pour augmenter la robustesse du processus de libération des produits.

Celle-ci doit notamment permettre d'éviter les erreurs humaines, et répondre au besoin d'intégrité et de sécurité des données, ce qui nécessite l'applicabilité des 21 CFR Part 11 ; la réglementation fédérale Américaine traitant des enregistrements et signatures électroniques.

Les systèmes informatisés utilisés pour des activités GMP sont règlementés et définis par l'Annexe 11 des GMP comme des ensembles de composants logiciels et matériels qui, ensemble, remplissent certaines fonctionnalités. Leur application doit être validée et le principe suivant ne peut être dérogé :

« Lorsqu'un système informatisé remplace une opération manuelle, il ne doit pas en résulter une diminution de la qualité du produit, du contrôle du processus ou de l'assurance qualité. Il ne doit pas y avoir d'augmentation du risque global du processus. » (22)

1. Définition du projet

Une étude sur deux mois a été réalisée fin 2019 – début 2020 afin de définir le champ d'application du projet.

1.1.Choix de l'application utilisée

Le système choisi a été SAP Cloud Plateforme, dit SCP, couplé à l'interface utilisateur SAP FIORI.

En effet, celui-ci a été comparé à d'autres systèmes tels que XSBS et Winshuttle qui ont tous les deux été rejetés dû au fait que les données doivent être entrées et extraites via Excel.

Le module SAP *Global Batch Traceability* a également été envisagé, mais rejeté dû au fait qu'il ne se rafraîchit qu'une seule fois par jour, ce qui a été jugé non acceptable dans le cadre d'une activité critique de libération de produit fini.

La création directement dans le système SAP ou via interface n'a également pas été jugée envisageable, car trop lourde, complexe et couteuse à mettre en œuvre.

Ainsi du point de vue de l'architecture, il a finalement été décidé d'éviter l'extraction de données en construisant une application dans SCP, ce qui permet de bénéficier de l'intégration standard entre SAP et SCP par le biais des *Remote Function Call (RFC)*, qui forment l'interface

SAP standard pour la communication entre les différents systèmes SAP. En effet, un RFC appelle une fonction à exécuter dans un système distant. (Figure 27)

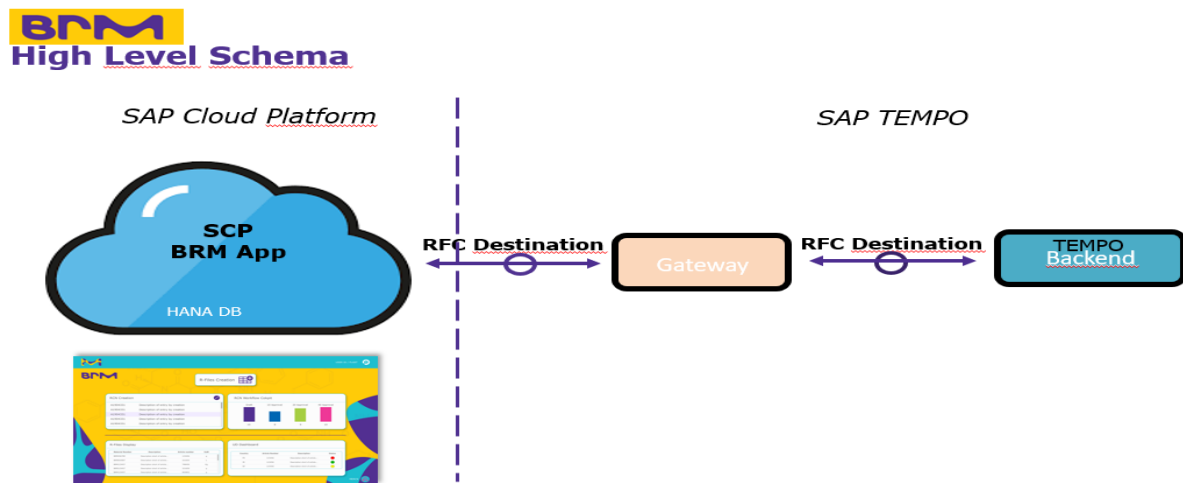


Figure 27 : Vue schématique du choix de l'application BRM

1.2.Définition du champ d'application du projet

Compte tenu de la complexité technique, il a été décidé d'adopter une approche pragmatique. Ainsi seuls les sites de fabrication de produit fini sont dans le champ d'application du projet, soit un site en Suisse et un site en Italie.

Quatre objectifs principaux sont alors définis :

- 1) Les restrictions dans SCP sont gérées de manière contrôlée ;
- 2) L'application des restrictions est facilitée par l'utilisation des caractéristiques SAP et de la stratégie de recherche par lot ;
- 3) Les incohérences entre les données SAP et les restrictions sont rendues visibles ;
- 4) Le contrôle des restrictions au niveau de la décision d'utilisation du lot de produit fini est automatisé.

Une étude de faisabilité est lancée en interne avec pour livrables les éléments suivants :

- Liste détaillée des besoins.
- Fonctionnalités à développer.
- Modèle de données pour stocker les restrictions dans un environnement structuré.
- Schéma de haut niveau de l'application.
- Identification des éléments techniques nécessaires
- Design général de l'application.

Ainsi, durant cette étude, 4 objectifs contenant chacun plusieurs livrables sont envisagés. Le Tableau XIV fait le résumé de ces potentiels livrables.

Objectifs	Délivrables potentiels
Les restrictions dans SCP sont gérées de manière contrôlée.	Possible utilisation du « numéro d'article » SAP, qui regroupe les produits finis qui ont la même composition chimique qualitative et quantitative, quel que soit le type ou la taille de l'emballage
	Processus à utiliser pour gérer les changements : o Flux de révision et d'approbation o Signature électronique
	La demande de modification des restrictions est un objet SCP. o Son code est un numéro séquentiel interne Le contenu détaillé de l'objet contient : o Une description o Texte long o Statut o Numéro de PCC o Date d'effectivité o Liste des pays pour lesquels il est applicable
	La progression de l'objet dans le flux peut être suivie facilement grâce à un <i>cockpit</i> .
	Une fois la demande approuvée, un programme fournit une visibilité sur les lots en stock et sur ceux en cours de fabrication concernés par le changement afin de piloter les actions de mise à jour de la classification.
L'application des restrictions est facilitée par l'utilisation des caractéristiques SAP et de la stratégie de recherche par lot.	Les restrictions sont des caractéristiques de lot
	Les caractéristiques des lots contiennent par défaut les valeurs des caractéristiques des lots de matériaux.
	Les valeurs des restrictions peuvent être modifiées manuellement au moment de la décision d'utilisation.
	Les stratégies de recherche de lots (créées et gérées manuellement) permettront une sélection des lots en fonction de leur validité pour un pays donné.
Les incohérences entre les données SAP et les restrictions sont rendues visibles.	La plupart des données du fichier de restrictions sont implémentées dans SAP en tant que données statiques : o Durée de conservation totale o Conditions de stockage o Autres
	Avoir une fonction permettant de vérifier les restrictions par rapport aux données SAP valides et d'afficher les résultats des vérifications dans un <i>cockpit</i> avec des résultats positifs ou négatifs afin de déclencher des actions.
Le contrôle des restrictions lors de la décision d'utilisation du lot de produit fini est automatisé.	Vérification automatisée des restrictions pour un lot donné lors de la décision d'utilisation.
	Une liste des pays autorisés est fournie après la vérification.

Tableau XIV : Délivrables envisagés durant la phase de définition du projet (Business Requirement)

Finalement, l'objectif numéro trois concernant la vérification des incohérences des données n'est pas retenu pour faire partie du projet.

L'étude conclue ainsi sur l'organisation suivante :

➤ Trois parties principales à réaliser :

- | | | |
|--|---|--------------------------|
| 1. Batch Restrictions Management (BRM) | | Implémentation : phase 1 |
| 2. Caractéristiques de lot et stratégie de recherche | } | Implémentation : phase 2 |
| 3. UD Dashboard | | |

La phase 2 nécessitant le développement et l'implémentation d'une fonction spécifique sur la plateforme règlementaire créée lors de la phase 1, elle est initiée dans un second temps.

Néanmoins, la mise en production des phases 1 et 2 doit être effectuée en simultané.

2. Organisation du projet dans un cadre international.

2.1. Organigramme

La structure organisationnelle suivante a été adoptée pour le projet :

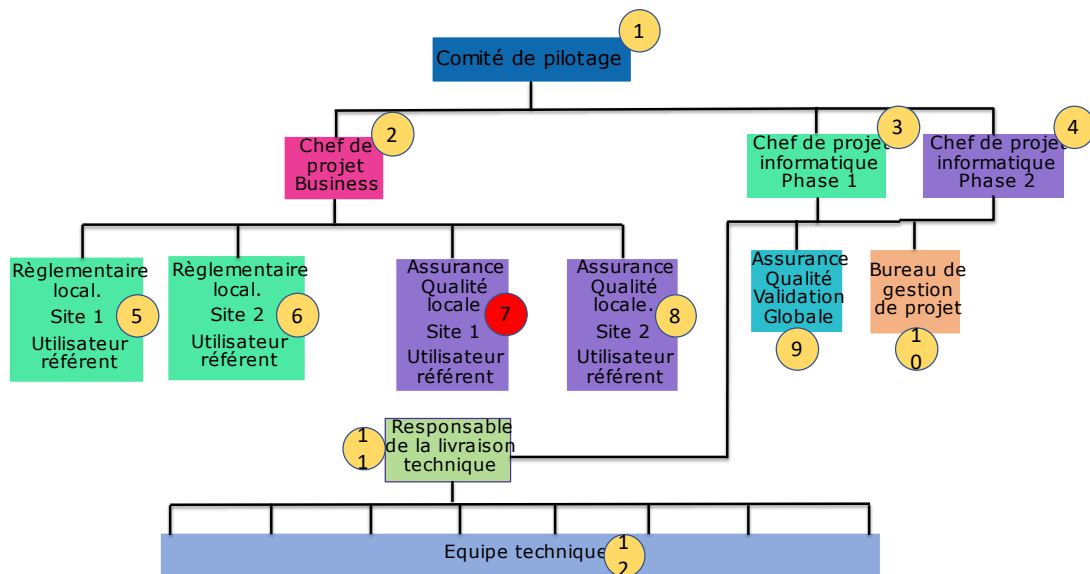


Figure 28 : Structure organisationnelle du projet BRM

Ma fonction dans ce projet a été de représenter l'Assurance Qualité du site de fabrication 1 (Point n°7) en tant qu'utilisateur référent.

Il est possible de se rendre compte du cadre international du projet dans la photographie en Figure 29. En effet, une ou plusieurs personnes travaillant depuis 6 pays différents sont impliquées dans sa réalisation.

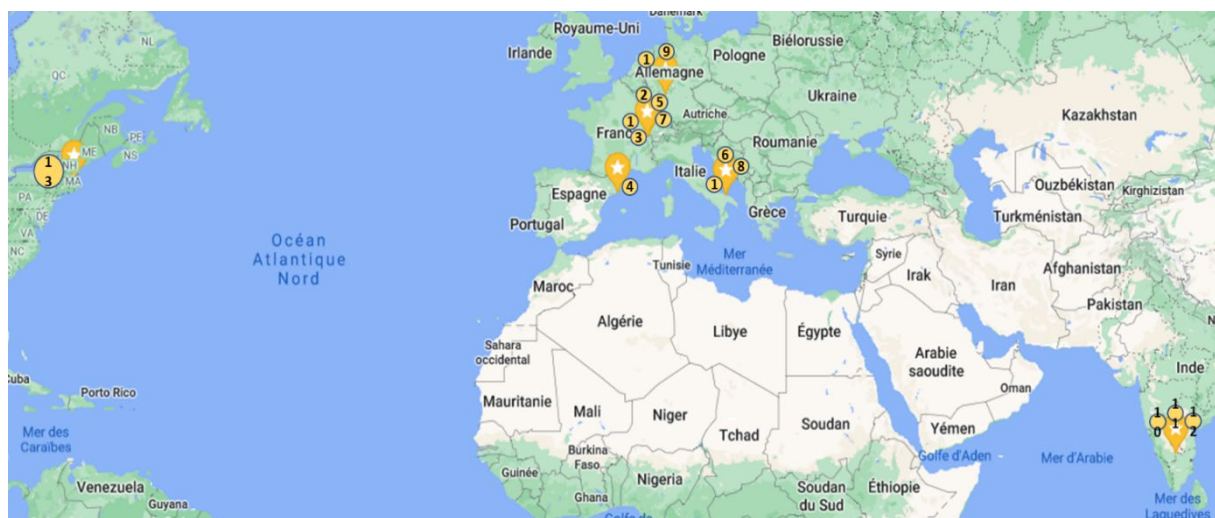


Figure 29 : Cartographie géographique de la structure organisationnelle du projet

Le point numéro 13 représente quant à lui un *business architect* SAP ayant ponctuellement apporté du support au projet dans la résolution de problématiques définies.

2.2. Rôles et responsabilités

Les rôles et responsabilités des différentes fonctions représentées dans ce projet sont décrits ci-dessous.

2.2.1. Comité de pilotage :

Le comité de pilotage correspond à un groupe de responsables de département impactés dont la mission est de veiller au bon déroulement du projet. Il a ainsi pour tâche de :

- Suivre le projet
- Valider les choix stratégiques
- Arbitrer quand nécessaire.

2.2.2. Chef de projet informatique :

Le chef de projet des technologies de l'information a trois grandes missions :

- Définir le besoin des utilisateurs : Rédaction du cahier des charges, détermination du budget, création du planning.
- Piloter le développement du projet : coordonne les différentes actions à mener concernant les équipes à sa charge.
- Mettre en place le système : contact pour procéder à des améliorations et des mises à jour.

2.2.3. Chef de projet business :

Son rôle est de faire le lien avec les utilisateurs référents. Il remonte les risques non informatiques pouvant avoir une incidence sur le projet au comité de pilotage.

Exemple :

- Indisponibilité d'un utilisateur référent.
- Charge de travail supérieure à la prévision, pouvant avoir un impact sur le reste des activités et sur le respect des délais.

2.2.4. Bureau de gestion de projet :

Le bureau de gestion de projet est une structure organisationnelle s'occupant des processus de gestion de projet.

Il assure entre autres :

- La vision stratégique et transversale sur tous les projets en cours et à venir
- La standardisation et l'amélioration continue des processus liés à la gestion de projet.

2.2.5. Assurance qualité validation globale :

Il s'agit de l'équipe chargée de la validation de l'outil informatique en accord avec les 21CFR part 11 ainsi que les annexes 11 et 15 des GMP.

Elle approuve l'approche globale de la validation et est chargée de l'approbation des tests avant exécution ainsi que de leur revue et approbation après exécution.

2.2.6. Utilisateurs référents :

Ce sont les personnes de terrain connaissant les processus actuels. Ils sont en charge d'aider à la création des *Business Process Acceptance Criteria* (BPAC) et de réaliser les FMEA.

Concernant la validation :

- Création des tests et ensemble de tests
- Exécution et documentation des tests
- Création des défauts lors de l'échec d'un test. (Problème technique)

Au niveau local :

- Gestion du changement et de toutes les actions associées et/ou locales :
 - o Création, mise à jour des procédures opératoires
 - o Formation des utilisateurs
 - o Autre...

Durant ce projet quatre utilisateurs référents ont été impliqués à raison d'un utilisateur référent principal par site et par phase.

2.2.7. Responsable de la livraison technique :

Il pilote le développement selon une méthode AGILE, et est responsable de la conformité technique de la solution. Manager de l'équipe technique il s'occupe de son recrutement, ainsi que du budget alloué à son équipe.

2.2.8. Équipe technique :

Développe la solution grâce à son expertise en développement d'application.

2.2.9. Business Architect :

La complexité de l'architecture SAP nécessite parfois un architecte pour valider l'approche de conception et de développement.

3. Stratégie de Qualification/Validation du système informatisé

La stratégie de validation du logiciel est basée sur trois textes réglementaires opposables :

- 21 CFR Part 11 : *Electronic Records, Electronic Signatures*
- Annexe 11 des GMP : *Computerised Systems*
- Annexe 15 des GMP : *Qualification and Validation*

Néanmoins un guide est largement pris en compte, non seulement pour la validation, mais aussi pour la conception et le développement du système informatique. Il s'agit de la version 5 des *Good automated manufacturing practice* (GAMP 5 – « Bonnes pratiques de fabrication automatisée »), autrement appelé cycle en V.

Le logiciel *HP Application Lifecycle Management* (HPALM – « Logiciel HP pour la Gestion du cycle de vie des applications ») sera utilisé tout au long du projet afin de supporter le processus de validation.

3.1.Définition

3.1.1. Qualification

L'OMS définit la qualification telle que l'action de prouver et de documenter que tout local, système et équipement sont correctement installés, et/ou fonctionne correctement et conduit aux résultats attendus. La qualification est souvent une partie (l'étape initiale) de la validation, mais les étapes individuelles de qualification ne constituent pas à elles seules la validation du processus. (23)

3.1.2. Validation

Les PIC/S définissent la validation comme l'action de prouver qu'une procédure, un processus, un équipement, un matériel, une activité ou un système quelconque conduit effectivement aux résultats attendus. (24)

3.2.Cycle en V

Le guide GAMP vise à obtenir des systèmes informatisés adaptés à l'usage prévu et répondant aux exigences réglementaires actuelles, en s'appuyant sur les bonnes pratiques existantes de l'industrie, d'une manière efficace et efficiente.

La dernière révision majeure a été publiée en février 2008 sous le nom de GAMP 5 et utilise une approche basée sur le risque.

La stratégie de validation de BRM suit le cycle en V décrit dans les GAMP 5.

3.2.1. Catégories de software selon les GAMP 5

Différentes catégories existantes de software sont définies dans les GAMP 5 et présentées dans le Tableau XV. En effet, il existe un risque accru de défaut sur les logiciels personnalisés du fait de la combinaison d'une plus grande complexité et d'une moindre expérience de l'utilisateur que sur les logiciels disponibles dans le commerce.

Ainsi la catégorisation, associée à l'évaluation des risques est recommandé comme approche efficace de la gestion des risques qualité. Les approches de validation différeront donc entre les différentes catégories.

Catégorie	Description	Exemple
Catégorie 1 – Logiciels d'infrastructure	1) Logiciels disponibles dans le commerce et pour lesquels des applications sont développées pour fonctionner sous leur contrôle 2) Outils logiciels d'infrastructure	1) Systèmes d'exploitation 2) Anti-virus
Catégorie 2 – Cette catégorie n'est plus utilisée dans le GAMP 5.	N/A	N/A
Catégorie 3 – Produits non configurés	Produits prêts à l'emploi utilisés à des fins professionnelles ou produits configurables, mais pour lesquels seule la configuration par défaut est utilisée.	Instruments de laboratoire
Catégorie 4 – Produits configurés	Logiciel, souvent très complexe, qui peut être configuré par l'utilisateur pour répondre aux besoins spécifiques de son processus opérationnel.	ERP, LIMS
Catégorie 5 – Applications personnalisées	Logiciel conçu et codé sur mesure pour s'adapter au processus de l'entreprise.	Application développée en interne

Tableau XV : Catégories des logiciels, description et exemple selon les Gamp 5

L'application BRM correspond appartient donc à la catégorie 5 – Applications personnalisées.

3.3. Plan de validation

Pour chacune des deux phases d'implémentation le plan de validation suivant est défini : (Figure 30)

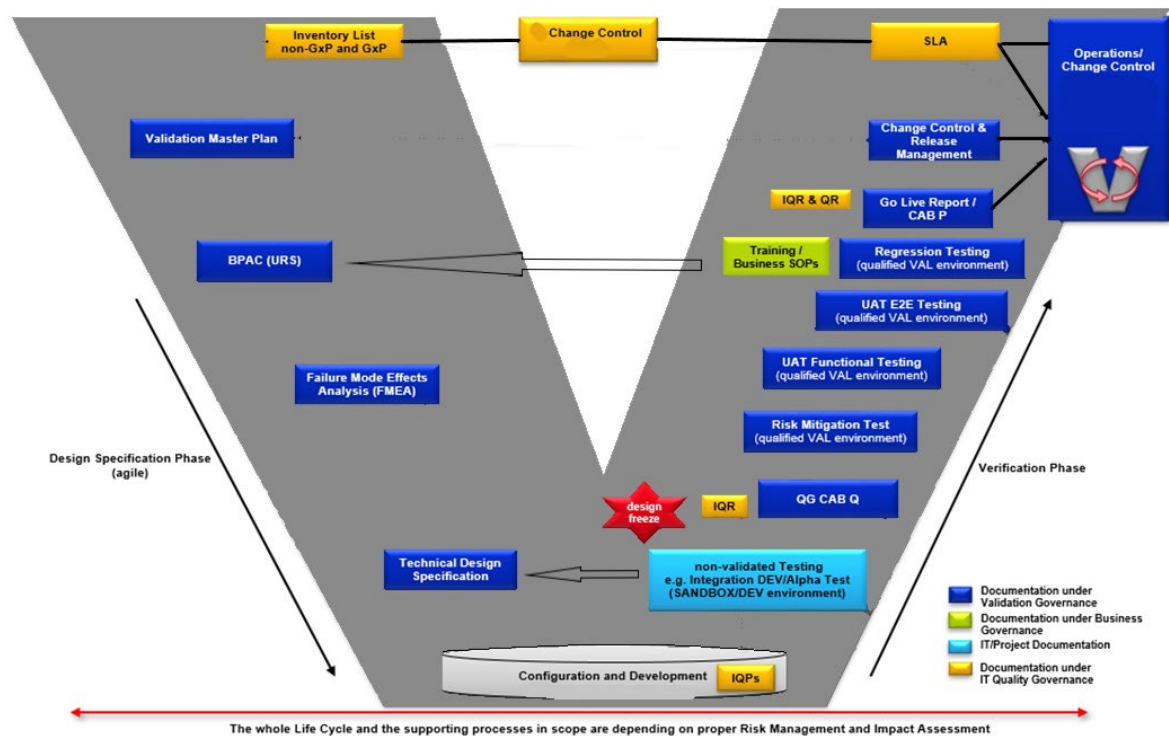


Figure 30 : Schéma simplifié du Cycle en V utilisé pour la validation de BRM

3.3.1. Business Process Acceptance Criteria (BPAC - spécification des besoins des utilisateurs)

Les *Business Process Acceptance Criteria* (BPAC), équivalent aux spécifications des besoins des utilisateurs, dont l'objectif est de définir clairement et précisément ce que l'entreprise veut que le système fasse. Ils sont rédigés du point de vue des processus métier et doivent refléter l'utilisation prévue par l'entreprise.

Les BPAC sont sous la responsabilité du Chef de projet informatique et sont créées en collaboration avec les utilisateurs référents ainsi que l'équipe technique afin que chaque exigence soit SMART (Figure 31).(25)



Figure 31 : Méthode SMART

3.3.2. Failure Modes and Effects Analysis (FMEA - « Modes de défaillance et analyse des effets »)

Un FMEA, acronyme de *Failure Modes and Effects Analysis*, pouvant être traduit par « Modes de défaillance et analyse des effets » est requis pour chaque BPAC et sert à analyser les risques liés aux fonctionnalités via :

- La gravité
- L'occurrence
- La probabilité de détection

Chaque catégorie possède une matrice de notation avec une échelle de 1 à 10.

- Une gravité de 1 indique un faible danger et un score de 10 représente un danger élevé
- Une occurrence de 1 indique une faible probabilité de risque et un 10 une probabilité très élevée.
- Une probabilité de détection de 1 indique un processus qui est peu susceptible de détecter une défaillance, et un 10 signifie que le processus détectera très certainement une défaillance si elle se présente.

Une fois que le score de chaque catégorie est complété pour chaque risque, une multiplication des 3 scores (Gravité x Occurrence x Probabilité de détection) permet de déterminer le *Risk Priority Number* (RPN - « Niveau de priorité du risque »). Les RPN sont triés par ordre décroissant, et des actions sont prises sur les principaux risques afin de réduire le risque global.

Ainsi pour chaque défaillance potentielle, en fonction du score RPN obtenu, des mesures d'atténuation des risques sont mises en place. Cela se fait si possible via l'application, ce qui donne lieu à des tests d'atténuation des risques en conditions validées ; le cas échéant les risques seront atténués via des actions/process décrits dans les futures procédures utilisateurs.

Cette approche est basée sur l'ICH Q9 relative à la gestion du risque qualité (26).

3.3.3. Technical Design Specification (« spécifications de la conception technique »)

Les spécifications de la conception technique aussi appelées spécifications du système sont rédigées par le Chef de projet informatique et décrivent les fonctions détaillées du système, c'est-à-dire ce que le système fera pour répondre aux BPAC.

L'équipe technique revoit et approuve ce document. Cela sera sa base de travail pour le développement de l'application.

À ce stade du projet, tous les types de besoins sont alors définis selon la pyramide de collecte des besoins (Figure 32).

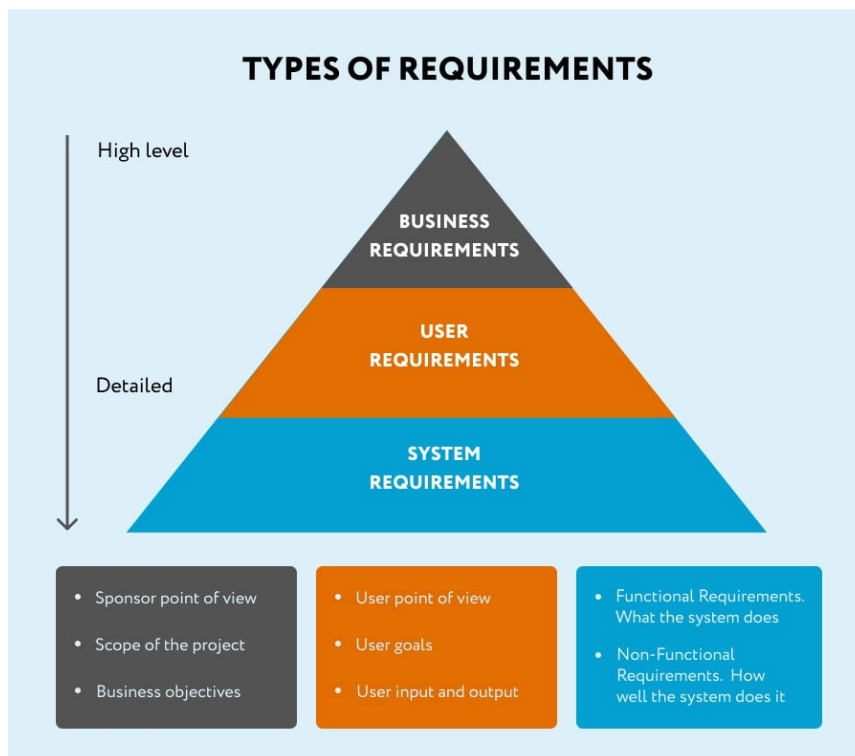


Figure 32 : La pyramide de la collecte des besoins (27)

3.3.4. Qualification d'installation (IQ)

Dans le cadre d'un GAMP de catégorie 5, la qualification d'installation correspond au contrôle, test ou autre vérification pour démontrer et documenter que :

- L'installation des logiciels et du matériel est correcte.
- La configuration du logiciel et du matériel est correcte.

Le rapport de validation correspondant doit impérativement être approuvé avant les *User Acceptance Tests*.

Un point important de cette qualification est la vérification de la disponibilité de plusieurs documents, dont celui du niveau de service attendu avec le fournisseur, dit *Service Level Agreement* (SLA - « Accord de niveau de service »).

Dans notre cas, SAP est le fournisseur de la solution SCP. Le *Service Level Agreement* garantit une disponibilité du système de 99,5 % par mois. Cela représente donc potentiellement jusqu'à 4 heures d'indisponibilité de la plateforme par mois, pendant ou hors horaires de travail.

Cette qualification est intégralement gérée par les équipes informatiques puis approuvée par l'assurance qualité validation globale. Les utilisateurs référents ne sont pas impliqués dans l'étape d'IQ.

3.3.5. Les différents environnements

Différents environnements SAP et SCP co-existent afin de mener à bien le développement, les tests en conditions non validées, mais aussi plus tard les tests de validation ainsi que pour assurer le transfert, en toute conformité, de l'application dans l'environnement de production. (Figure 33)

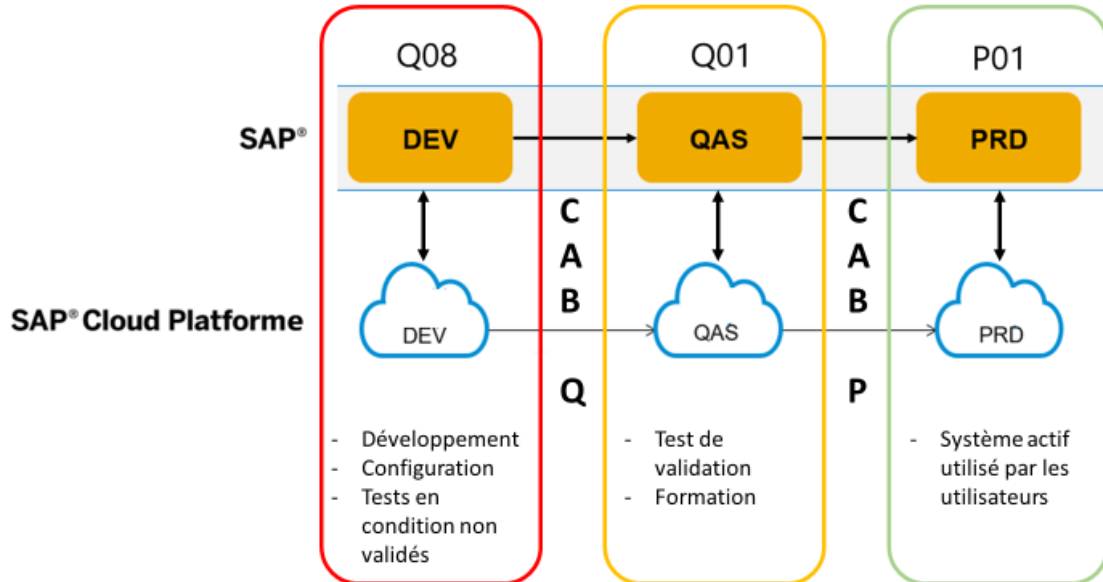


Figure 33 : Gestion, utilisation et passage entre les différents environnements SAP et SCP

Les passages entre différents environnements se font au gré des portails qualité, représentés par le *Change Advisory Board Quality* (CAB Q) et le *Change Advisory Board Production* (CAB P). L'objectif de ces rapports de phase, approuvés par l'assurance qualité validation globale, est de vérifier si toutes les activités des phases respectives ont été achevées et si l'application peut être transférée dans l'environnement suivant.

3.3.6. Business Acceptance Tests (BAT- « tests en conditions non validées »)

Les *Business Acceptance Tests*, aussi appelés tests en conditions non validées sont considérés comme des tests informels et sont exécutés par les utilisateurs référents dans l'environnement de développement (DEV) Q08, non qualifié.

L'exécution des cycles de tests non validés est une condition préalable à l'obtention du CAB Q.

3.3.7. Change Advisory Board Quality (CAB Q – « Comité d'approbation des changements vers la Qualité »)

Le rapport de CAB Q (*Change Advisory Board Quality*) doit être validé pour autoriser la migration de l'application dans l'environnement qualité, et donc le passage à la phase des tests de validation.

Celui-ci comprend notamment :

- L'exécution des tests BAT
- Le rapport de la qualification d'installation
- Les documents finalisés de la phase de spécification de la conception, soit les BPAC, les FMEA ainsi que les spécifications de la conception technique.

3.3.8. *User Acceptance Tests* (UAT - « Tests de validation »)

Les *User Acceptance Tests*, appelé tests de validation doivent prouver formellement que l'application fonctionne comme prévu pendant toutes les phases d'exploitation et conformément aux BPAC.

Les tests de validation sont exécutés dans l'environnement de validation (QAS) Q01 et peuvent également impliquer les types de tests suivants :

- Tests d'atténuation des risques (si nécessaire selon FMEA)
- Tests de régression
- Tests des rôles et autorisations.

3.3.9. *Change Advisory Board Production* (CAB P – « Comité d'approbation des changements vers la Production »)

Le rapport de CAB P (*Change Advisory Board Production*) résume les résultats complets des tests de validation et par conséquent vérifie que l'application répond aux exigences fonctionnelles des utilisateurs, soit au BPAC. Ce rapport est obligatoirement approuvé par l'équipe assurance qualité validation avant d'autoriser la migration de la plateforme vers l'environnement de production.

3.3.10. *Go Live Report* (« Rapport de mise en production »)

Finalement, le rapport de mise en service est édité. Celui-ci résume le résultat de toutes les activités requises telles que définies dans le Plan de Validation.

L'objectif de ce document est de permettre un lancement officiel de l'application d'un point de vue informatique.

Cependant, l'autorisation de mise en production permettant officiellement l'utilisation de l'application du point de vue du business est celle liée à la proposition de changement suivie dans le système de gestion des changements.

3.4.Utilisation de *HP Application Lifecycle Management* (HPALM – « Logiciel HP pour la Gestion du cycle de vie des applications »)

HP Application Lifecycle Management est un ensemble d'outils logiciels développés et commercialisés par Hewlett-Packard pour le développement et les tests d'applications.

Il comprend des outils pour la gestion des spécifications utilisateurs, des flux d'approbation, la planification et l'exécution des tests ainsi que la gestion des défauts.

C'est donc l'application qui sera utilisée durant tout le cycle de vie de l'application, du développement à la validation puis lors des éventuelles requêtes de changement jusqu'au démantèlement de BRM.

Les parties suivantes se concentreront sur le développement de la phase 2, assurance qualité. Néanmoins, cela nécessite de comprendre la plateforme développée en phase 1.

4. Phase 1 développée

4.1.Paramètres utilisateurs

La Figure 34 montre le menu des paramètres utilisateurs possédés par l'application, soit :

- Activation de site
- Types de composants
- Sous-types
- Gestion des pays
- Gestion des utilisateurs

Paramètres utilisateurs					
Activation de site	Types de composants	Sous types	Pays	Gestion des utilisateurs	e-mails de suivi

Figure 34 : Paramètres utilisateurs

Les types et sous-types des composants créés seront abordés dans le paragraphe 4.2

4.1.1. Activation de site

Il s'agit d'un onglet permettant l'ajout de nouveaux sites, leur désactivation ainsi que l'activation d'un paramètre spécifique à un site donné. (Figure 35)



Add Plant				
Code du site	Description du site	CP Code	Témoin de suppression	
CH21	Site 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
IT12	Site 2	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Figure 35 : Gestion des sites

L'accès à ce paramètre est réservé aux administrateurs de l'application.

4.1.2. Gestion des pays

La gestion des pays a lieu via ce paramètre utilisateur visible en Figure 36.

Chaque pays a pour point d'entrée son code selon l'organisation internationale de normalisation (ISO) 3166-1 alpha-3. Son nom complet y est ensuite associé ainsi que son code 2 lettres selon l'ISO 3166-1 alpha-2. Le nom complet peut ainsi être modifié sans conséquence si besoin.

Il est également possible d'ajouter des pays, ou d'en désactiver.
















<div>Rechercher </div>				Ajouter des pays
Nom du pays	Code 3 lettres	Code 2 lettres	Témoin de suppression	
Colombia	COL	CO	<input type="checkbox"/>	
Comoros	COM	KM	<input type="checkbox"/>	
Congo	COD	CD	<input type="checkbox"/>	
Costa Rica	CRI	CR	<input type="checkbox"/>	
Croatia	HRV	HR	<input type="checkbox"/>	
Cuba	CUB	CU	<input type="checkbox"/>	
Curacao	CUW	CW	<input type="checkbox"/>	
Cyprus	CYP	CY	<input type="checkbox"/>	
Czech Republic	CZE	CZ	<input type="checkbox"/>	
Côte d'Ivoire	CIV	CI	<input type="checkbox"/>	
Denmark	DNK	DK	<input type="checkbox"/>	
Djibouti	DJI	DJ	<input type="checkbox"/>	
Dominican Republic	DOM	DO	<input type="checkbox"/>	
Ecuador	ECU	EC	<input type="checkbox"/>	

Figure 36 : Gestion des pays

L'accès à ce paramètre est restreint aux utilisateurs référents réglementaires.

4.1.3. Gestion des utilisateurs

Le site est un objet d'autorisation nécessaire pour l'assignation d'un rôle, de sorte que l'utilisateur d'un site ne puisse jamais modifier les données d'un autre site sans en avoir l'accès.

Lors du design de la phase 1, les rôles fonctionnels suivants sont disponibles :

- Administrateur
- Utilisateur référent
- Initiateur règlementaire
- Approbateur règlementaire
- Approbateur assurance qualité

La gestion des utilisateurs ainsi que des rôles a lieu par ce paramètre utilisateur accessible aux utilisateurs référents.

Cela permet l'ajout de nouveaux utilisateurs et l'attribution de rôles pour un site spécifique. (Figure 37)












Rechercher 		Ajout d'utilisateur / rôle			
ID Utilisateur	Nom de l'utilisateur	Site	Rôles	Témoin de supp...	
Mxxxxxx	Jeremy Chopineau	CH21	QUA	<input type="checkbox"/>	
		CH21	SRCA	<input type="checkbox"/>	
		CH21	SRCU	<input type="checkbox"/>	
		CH21	ADM	<input type="checkbox"/>	
		CH21	DIS	<input type="checkbox"/>	
		CH21	KEY	<input type="checkbox"/>	
		IT12	KEY	<input checked="" type="checkbox"/>	
		CH21	QUA	<input type="checkbox"/>	
Mxxxxxx	Jeremy Chopineau	CH21	SRCU	<input type="checkbox"/>	
		IT12	SRCU	<input type="checkbox"/>	

Figure 37 : Écran de gestion des utilisateurs et des rôles

4.2. Les *Regulatory files* (R-Files – « Fichier règlementaire »)

Un *Regulatory files* (R-File) contient les informations règlementaires spécifiques à un numéro d'article, pour un site donné.

Le numéro d'article vient de SAP et correspond à une molécule et un dosage particulier.

Un R-File peut contenir, si applicable, jusqu'à 5 types de composants, définis au Tableau XVI.

Types de composants (abréviations)	Description
DS	<i>Drug Substance</i> (« <i>substance active</i> »)
DP	<i>Drug Product</i> (« <i>Produit formulé</i> »)
DL	<i>Diluent</i> (« <i>Diluant</i> »)
DV	<i>Device</i> (« <i>dispositif d'injection</i> »)
PA	<i>Plant Activities</i> (« <i>Activités des usines</i> »)

Tableau XVI : Liste des types de composants possibles dans un R-File

Chacun des types de composant peut contenir différents sous-types. (Tableau XVII)

Types de composants	Sous composants	Type de données
DS	DS codes matériels	Depuis SAP
	Durée de vie	Texte libre
	Période de retest	Texte libre
	Groupe analytique	Texte libre
	Spec Doc	PDF
	MQP N°	Texte libre
DP	DP codes matériels	Depuis SAP
	Durée de vie	Texte libre
	Storage condition	Texte libre
	Groupe analytique	Texte libre
	Spec Doc	PDF
	MQP N°	Texte libre
DL	DL codes matériels	Depuis SAP
	Durée de vie	Texte libre
	Groupe analytique	Texte libre
	Spec Doc	PDF
	MQP N°	Texte libre
DV	DV codes matériels	Depuis SAP
	Durée de vie	Texte libre
	Groupe analytique	Texte libre
	Spec Doc	PDF
	MQP N°	Texte libre
PA	DS sites de fabrications	Texte libre
	DP sites de fabrications	Texte libre
	Sites d'assemblage	Texte libre
	Sites de packaging secondaire	Texte libre
	Sites de libérations	Texte libre

Tableau XVII : Liste des sous-composants possibles par type de composant

L'assemblage des types et sous-types de composant aboutit à la structure visible en Figure 38.

▼ Produit / Dosage / Forme / (process) - 353027 / CH21 , 2 , RCN - 1168 / Effective

*Numero d'article: 353027 Produit / Dosage / Forme / (process) Note: Champ pour mettre des notes

*Site : Code / Description: CH21 Site 1

Version: 2

Status: Effective

Copier Types de composants Informations enregistrées

Destination	DS - Drug Substance				DP - Drug Product			
	Codes matériels	Durée de vie	Groupe analytique	MQP N°	MQP N°	Codes matériels	Durée de vie	Groupe an
Cuba	Add Codes	24M	ROW File	20013344	20033713	Add Codes	24 M	ROW1 Fil
Ecuador	Add Codes	36M	EU File	20013344	20033713	Add Codes	24 M	ROW2 Fil
El Salvador	Add Codes	36	AUS File	20013344	20033713	Add Codes	24 M	AUS File
European Union	Add Codes	24M	EU File	20013344	20033713	Add Codes	24 M	ROW1 Fil
Guatemala	Add Codes	24M	ROW File	20013344	20033713	Add Codes	24 M	ROW1 Fil

Figure 38 : Exemple de structure d'un R-File

4.3. Le flux d'approbation

Avant d'être effectif, un R-File doit, par le biais d'un *R-File Change Number* (RCN – « Numéro de changement des restrictions »), compléter avec succès un flux d'approbation composé de l'auteur réglementaire, d'une double vérification réglementaire puis d'une approbation par l'assurance qualité.

Une signature électronique est nécessaire lorsque l'auteur réglementaire démarre le flux, puis à chaque étape d'approbation.

4.4. *R-File Change Number* (RCN – « Numéro de changement des restrictions »)

Le RCN est l'objet lié à un R-File qui subira le cycle d'approbation afin d'aboutir à un R-File effectif. La Figure 39 montre le flux d'approbation et le statut des R-Files associés :

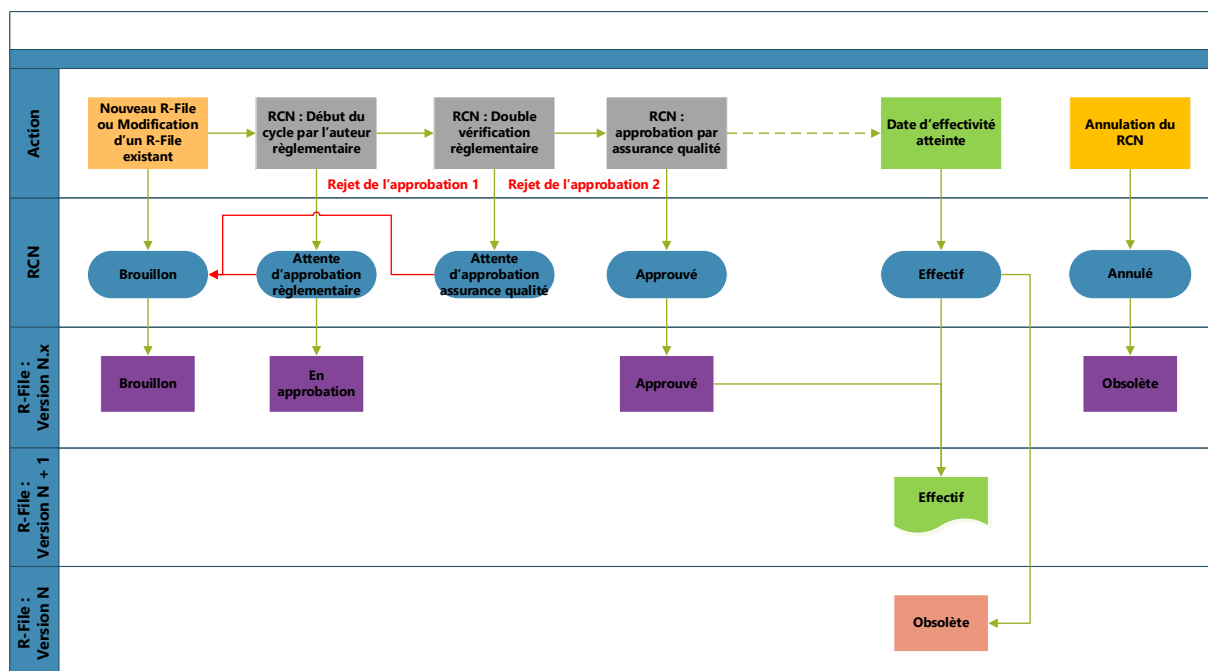


Figure 39 : Flux d'approbation des RCN et statut des R-Files associés

4.5. *Audit trail* (« piste de vérification »)

Afin d'assurer la conformité au 21 CFR part 11, un *audit trail* est disponible afin de tracer toutes les modifications/activités effectuées sur les paramètres de l'application, sur les R-files, ainsi que les cycles d'approbation.

Cet *audit trail* permet de retracer :

- Qui a fait le changement
- Quand
- Pourquoi, à l'aide d'un commentaire
- L'ancienne valeur
- La nouvelle valeur

5. Développement de la phase 2 (Résumé des BPAC – FMEA – *Technical design specification*)

Le développement de la phase 2 se base sur les besoins business énoncés lors de la définition du projet. Cela se traduit par le schéma *high level*, où « haut niveau » présenté en Figure 40.

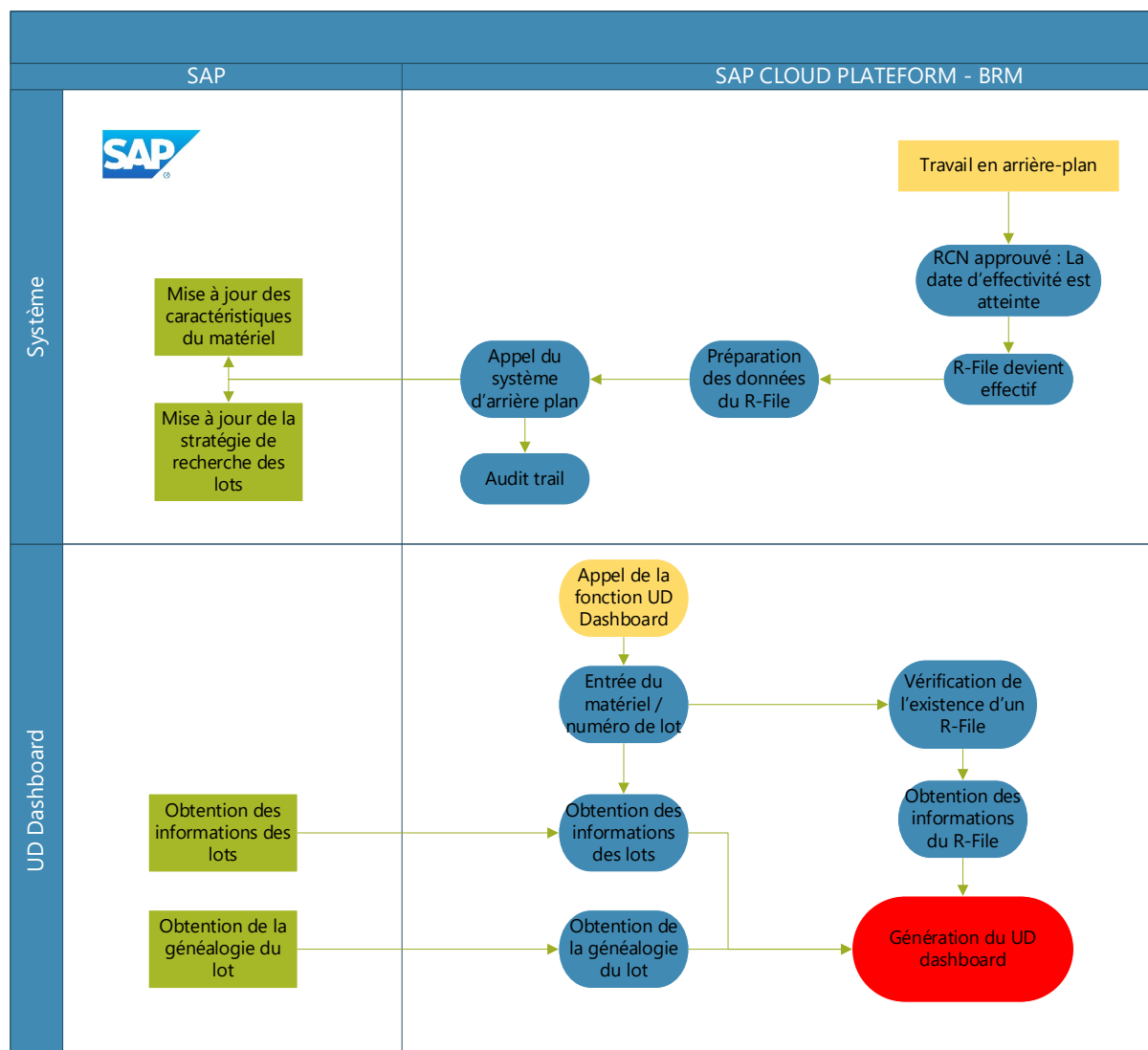


Figure 40 : Schéma de haut niveau du scope de la phase 2

L'énonciation des spécifications utilisateurs a lieu lors de sessions de travail sur 3 thématiques :

1. Mise à jour des caractéristiques du matériel
2. Tableau de bord pour la décision d'utilisation
3. Stratégie de recherche des lots

Dans le cadre du projet, il a été décidé de sortir du champ d'application la fonctionnalité de stratégie de recherche des lots du fait de la complexité de son développement et de limitations techniques.

5.1.Mise à jour des caractéristiques du matériel

Dans SAP il existe différents types de classe auxquels il est possible d'assigner des caractéristiques.

5.1.1. Types de classe 001

Les matériels peuvent être classifiés de façon à pouvoir être retrouvables en utilisant ces attributs. Cela se fait par l'intermédiaire d'une classe de type 001 qui est assignée aux codes matériels. Un code matériel peut avoir plusieurs classes 001 assignées, chacune contenant ses propres caractéristiques.

Dans le cadre de la phase 2, et dans le but d'obtenir une généalogie *topdown* (« descendante ») affichant uniquement les types de composants voulus (*Drug Substance*, *Drug Product*, *Diluant* et *Device*) ayant été utilisés lors de la fabrication d'un lot, une nouvelle classe de type 001 a été créée et une nouvelle caractéristique lui a été assignée. (Tableau XVIII)

Classe	Description	Caractéristique	Nombre de caractères	Valeur
YQM_BRM_INFORMATIO	BRM information	BRM - Component type code	2	Simple

Tableau XVIII : Type de classe 001 et caractéristique associée créée durant la phase 2

La Figure 41 montre le résultat sur le code Matériel IXXXXXX. Nous pouvons voir que celui-ci correspond à un *Drug Product* (DP).

The screenshot displays the SAP Material Classification (CLAS) interface for material IXXXXXX. The 'Object' section shows the material and class type 001. The 'Assignments' table lists three classes: Z_R23_MATERIAL (R23 local mat.class HU-G label printing), YN_DP_DRP_CONTROL (Mat. control: DP/DRP - MANUGISTICS), and YQM_BRM_COMP_TYPE (BRM Component Type). The 'Values for Class YQM_BRM_COMP_TYPE -' section shows the characteristic 'BRM- COMPONENT TYPE CODE' with the value 'DP'.

Class	Description	Stan...	S...	Icon	Itm
Z_R23_MATERIAL	R23 local mat.class HU-G label printing	<input type="checkbox"/>	1	✓	10
YN_DP_DRP_CONTROL	Mat. control: DP/DRP - MANUGISTICS	<input type="checkbox"/>	1	✓	20
YQM_BRM_COMP_TYPE	BRM Component Type	<input type="checkbox"/>	1	✓	30

Characteristic Description	Value
BRM- COMPONENT TYPE CODE	DP

Figure 41 : Exemple de classe 001 et caractéristiques associées

Lors du passage d'un R-File en effectif, le système vérifie :

- 1) Si un code matériel a été ajouté dans un champ « code matériel » du R-File
- 2) Si la classe YQM_BRM_INFORMATIO est déjà assignée dans SAP à chacun des codes matériels précédents
 - a. Si non : le système leur assigne la classe. La valeur de la caractéristique « BRM - Component type code » est ensuite définie en fonction du type de composant possédant ce code matériel dans le R-File. (DS / DP / DL / DV)
 - b. Si oui : le système vérifie que la valeur de la caractéristique est correcte selon le type de composant possédant ce code matériel dans le R-File.

Ainsi ce BPAC donne un moyen de reconnaître, pour chacun des codes matériels de SAP, s'il s'agit d'une DS, d'un DP, d'un DL, d'un DV ou d'aucun d'entre eux.

Il a le considérable avantage d'être géré en totalité par le système en fonction des données entrées dans BRM et donc de ne demander aucune action ponctuelle ou d'entretien des données par l'utilisateur.

5.1.2. Type de classe 023

Les types de classes 023 sont assignés aux codes matériels et ont la particularité d'être transmis à l'échelle des lots de ces mêmes codes matériels. Cependant, un code matériel et ses différents lots ne peuvent avoir qu'une seule classe de type 023, qui est définie lors de la création du code matériel dans SAP.

Dans le cadre de la phase 2, quatre nouvelles caractéristiques sont créées (CH21 = site numéro 1 / IT12 = site numéro 2). Afin que ces quatre caractéristiques soient présentes sur chacun des lots de DS, DV, DL et DV celles-ci doivent être assignées à chaque classe de type 023 étant elle-même assignée à un code matériel étant une DS, un DP, un DL ou un DV. (Tableau XIX)

Classe	Description	Caractéristique	Nombre de caractères	Valeur
Selon la classe 023 assignée		BRM - CH21 NOT GOOD FOR	3	Multiple
		BRM - CH21 ONLY GOOD FOR	3	Multiple
		BRM - IT12 NOT GOOD FOR	3	Multiple
		BRM - IT12 ONLY GOOD FOR	3	Multiple

Tableau XIX : Caractéristiques créées durant la phase 2 et devant être associées à différentes classes de type 023 existantes

Afin de s'assurer que tous les codes matériels étant des DS, DP, DL, DV aient ces quatre caractéristiques assignées, peu importe la classe de type 023 leur étant assignée, lors du passage d'un R-File en effectif, le système vérifie :

- 1) Si un code matériel a été ajouté dans un champ « code matériel » du R-File
- 2) Pour chacun d'entre eux, s'ils possèdent les caractéristiques précédentes dans la classe de type 023 leur étant assignée dans SAP
 - a. Si non : Les caractéristiques sont assignées à la classe 023 existante.
 - b. Si oui : aucune mise à jour n'est effectuée.

La Figure 42 montre le résultat sur le code Matériel IXXXXXX – Lot 0XXXXXX. Nous pouvons constater que ce lot possède les caractéristiques voulues, sans valeur initiale.

Details (Batch master)

Material: IXXXXXX
Batch: 0XXXXXX

Basic data 1 Basic data 2 Classification Material data Changes

Batch classification

Class: BATCHCLASS
Class Type: 023

Values for Class BATCHCLASS - Object

General BRM CH21 BRM IT12

Characteristic Description	Value
BRM - CH21- NOT GOOD FOR	
BRM - CH21 - ONLY GOOD FOR	

Figure 42 : Exemple de classe 023 et caractéristiques associées

La mise à jour des valeurs de ces caractéristiques est manuelle et basée sur une liste (Figure 43). Ces caractéristiques doivent, à terme, permettre la gestion des restrictions réglementaires liées aux lots à la place du champ commentaire actuel.

BRM - CH21- NOT GOOD FOR

	Description	V	Doc.
<input type="checkbox"/> AFG	Afghanistan		
<input type="checkbox"/> ALB	Albania		
<input type="checkbox"/> DZA	Algeria		
<input type="checkbox"/> AGO	Angola		
<input type="checkbox"/> ARG	Argentina		
<input type="checkbox"/> ARM	Armenia		
<input type="checkbox"/> ABW	Aruba		
<input type="checkbox"/> AUS	Australia		
<input type="checkbox"/> AUT	Austria		
<input type="checkbox"/> AZE	Azerbaijan		

Figure 43 : Liste de pays à cocher manuellement comme valeur de la caractéristique « BRM – CH21 – NOT GOOD FOR » pour un lot donné

5.1.3. Mise à jour automatique des destinations autorisées d'un code de DP / DL dans une caractéristique.

Il s'agit d'un point ayant longtemps été envisagé. Cependant, celui-ci a été abandonné pour complexité technique.

En effet, un même code de DP peut être utilisé dans plusieurs produits finis et donc R-File, du fait notamment de la forme pharmaceutique finale. Les pays autorisés pour un même code matériel peuvent ainsi différer entre les deux R-Files, cela ne peut donc pas être géré dans une simple caractéristique, mais aurait dû être géré dans une table SAP, permettant d'avoir les pays de destination pour un code en fonction du R-File. Cette solution était hors du champ d'application de BRM. Il a donc été décidé de ne pas migrer les pays de destination autorisés des codes matériel de BRM vers SAP.

Il s'agit également du point technique ayant précipité l'abandon de la « Stratégie de recherche des lots ».

5.1.4. Retraitement des mises à jour

Le FMEA correspondant à la mise à jour des classes et caractéristiques par le système fait ressortir le risque de mise à jour n'aboutissant pas. Cela peut être dû à plusieurs causes, par exemple :

- Problèmes de connexion entre SAP et BRM
- Vue maitresse des lots en cours d'utilisation par un utilisateur.

L'action de mitigation correspondante est donc la création d'un outil de retraitement présenté en Figure 44.

En cas d'erreur de mise à jour du système SAP il est collecté :

- Quel matériel n'a pas pu être mis à jour ;
- La raison.

Ces informations sont ensuite renvoyées à l'application et un email est transmis aux personnes sélectionnées dans les paramètres utilisateurs comme destinataires lors de cette erreur. Ces destinataires sont les utilisateurs référents pour l'assurance qualité. En effet un nouveau rôle appelé « utilisateurs référents assurance qualité » a été créé et donne l'accès à une fonction développée pour retraiter les erreurs. Ces personnes sont également en charge de la gestion des droits utilisateurs de l'unité assurance qualité et servent de support aux utilisateurs.

Paramètres utilisateurs							
Activation de site	Types de composants	Sous types	Pays	Gestion des utilisateurs	e-mails de suivi	Retraitement d'un R-File	
Numero de R-File: <input type="text" value="1101"/> <input type="button" value="Retraiter"/>							
<input type="checkbox"/> Site	Code Matériel	Pays	Type de compo...	Action	Message	Traité par	Traité le
<input type="checkbox"/> CH21	IXXXXXXX		DP	Ajouter	Erreur de classification	BRMA_TECHU SER	12/03/2021

Figure 44 : Fonction de retraitement des erreurs

5.2. Tableau de bord pour la décision d'utilisation

Ce tableau de bord est destiné à être utilisé par l'assurance qualité lors du processus de libération des produits finis. Il doit permettre une vérification automatisée des restrictions pour un lot donné et aboutir sur une liste des pays autorisés pour la distribution du lot.

Il sera utilisé plus de 7000 fois par an, soit près de 28 fois par jour et doit donc être ergonomique.

5.2.1. Écran d'entrée

L'écran d'entrée du tableau de bord permet de choisir le lot de produit fini à vérifier. Le système vérifie qu'il existe dans SAP et renseigne le code matériel correspondant.

Enfin, le système vérifie qu'il existe un R-File effectif correspondant à la combinaison « numéros d'article / site » (Figure 45).

The diagram illustrates the 'Tableau de bord pour la décision d'utilisation' (Dashboard for the decision on use) screen. It features three main input fields: 'Site', 'Numéro de lot' (Lot Number), and 'Code matériel' (Material Code). Each field is accompanied by a callout box providing additional context or validation rules.

- Site :**
 - Par défaut selon les accès de l'utilisateur
 - Modification possible par l'utilisateur
- Numéro de lot :**
 - 1) Il est validé par rapport à SAP
 - 2) S'il n'existe qu'un seul code matériel associé, celui-ci est renseigné automatiquement, sinon l'utilisateur doit sélectionner le code matériel à utiliser parmi la sélection.
- Code matériel**
 - 3) Le système vérifie si un R-File est effectif pour le numéro d'article associé au code matériel. Si non : Erreur

Additional callouts include:

- Liste des sites auxquels l'utilisateur a accès** (List of sites to which the user has access) pointing to the 'Site' dropdown.
- Liste des codes matériels existant pour le numéro de lot sélectionné** (List of material codes existing for the selected lot number) pointing to the 'Code matériel' field.

The screen itself shows the following fields and buttons:

- *Site:** CH21 (with a dropdown arrow)
- *Numéro de lot:** AXXXXXXX (with a shield icon)
- *Code matériel:** FXXXXXXX
- Buttons:** Continuer (Continue), Annuler (Cancel)

Figure 45 : Écran d'entrée du tableau de bord pour la décision d'utilisation, dans l'application BRM

5.2.2. En tête

L'en tête est composée de deux lignes :

- La première ligne résume ce qui vient de l'écran d'entrée
- La deuxième ligne correspond au numéro d'article associé au code matériel du produit fini ainsi que sa description. Il cite également le R-File effectif correspondant à la combinaison « Numéro d'article / Site » (Figure 46).

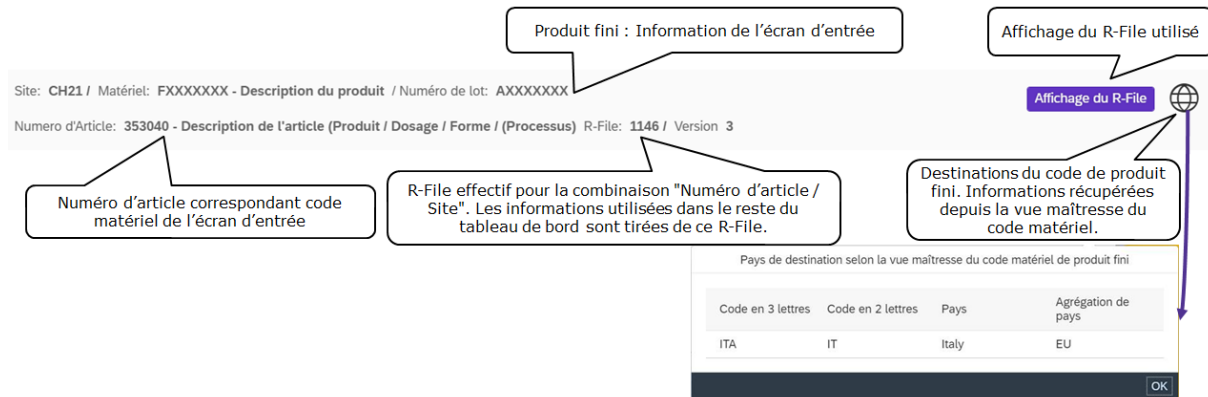


Figure 46 : En tête du tableau de bord pour la décision d'utilisation

Un point ressorti du FMEA est la possibilité d'avoir un numéro d'article de produit fini erroné ce qui aurait alors pour conséquence l'altération des parties « Données du R-File » et « Restrictions », qui seraient donc basées sur un R-File ne correspondant pas au bon produit fini.

3 Actions de mitigation sont alors mises en place.

- 1) Ajout de la deuxième ligne dans l'application, ce qui n'était pas prévu originellement.
- 2) Vérification, double vérification et correction des numéros d'article de tous les codes matériels de produit fini existant sur le site.
- 3) Mis en place d'une double vérification du numéro d'article par l'assurance qualité dans le processus de création des codes sur le site.

5.2.2.1. Les pays de destinations

Nous avons vu dans la partie 2, paragraphe 5.4 que la liste des pays de destination possible pour un code matériel de produit fini est définie en fonction des articles de conditionnement et est donc disponible sur la BOA.

Or aucune interface n'a été possible durant ce projet entre SAP ou BRM et le logiciel utilisé dans l'édition des BOA. La liste des destinations d'un code de produit fini n'est donc pas disponible de façon certaine dans SAP. Cependant, il a été possible d'utiliser une liste existante dans la vue maitresse des codes matériels pour approcher 95 % d'exactitude.

Le mécanisme simplifié des mises à jour des destinations dans les BOA est présenté en Figure 47.

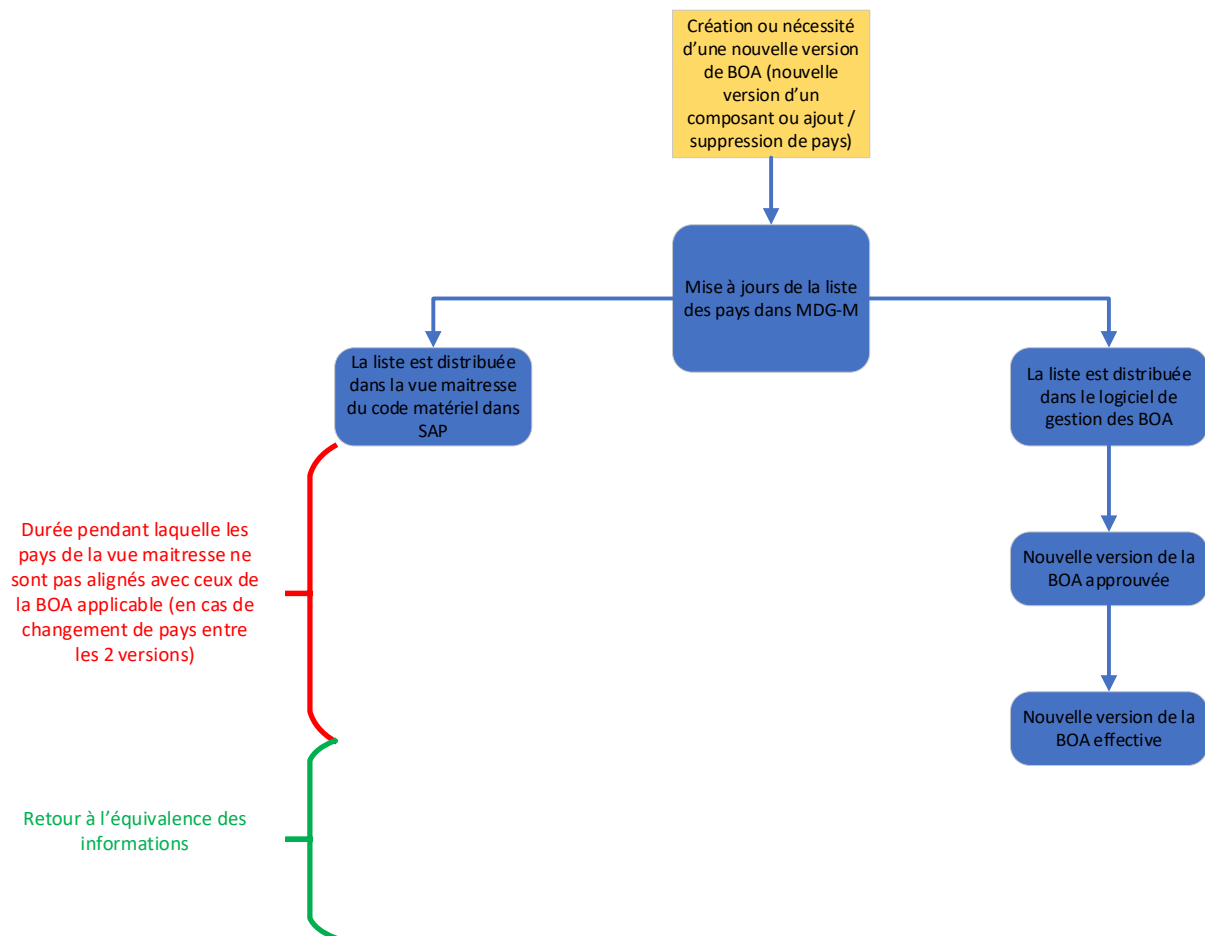


Figure 47 : Processus simplifié de la mise à jour des BOA

Trois types de mécanismes créent des différences entre la liste des pays de destination disponible par défaut dans le tableau de bord pour la décision d'utilisation et la liste à utiliser lors de la libération, qui provient du BOA effectif.

- 1) Lors d'une nouvelle version de BOA impliquant l'ajout ou la suppression d'un pays, selon le mécanisme décrit dans la Figure 47. Ce sont des situations temporaires, mais inévitables.
- 2) Certaines BOA proviennent encore de l'ancien système dans lequel les pays n'étaient pas gérés via le module SAP *Master Data Governance for Material* (MDG-M). Il s'agit ici d'une situation qui tend à disparaître aux furs et à mesure des mises à jour de ces BOA, faites dans le nouveau système.
- 3) L'entreprise est *contract manufacturing organization* (CMO - « Entreprise sous-traitante dans la fabrication de produits ») dans le cadre d'un produit. Pour ce produit, la BOA n'est pas gérée via ce flux, les pays ne sont donc pas disponibles dans la vue maitresse du code matériel de SAP.

Ce point a été soulevé comme inacceptable dans le FMEA et l'action de remédiation associée a été la création d'un bouton permettant le choix ou la correction manuelle de la liste des pays.

5.2.3. Données de lots

La partie « données de lots » affiche en premier les informations correspondant aux données du lot de produit fini.

Ensuite, il résume les informations devant être prise en compte lors de la libération du produit fini, pour chacun des lots de DS / DP / DL et DV utilisé dans la fabrication de celui-ci. (Figure 48)

Ainsi en premier lieu l'application fait une généalogie complète du lot de produit fini, mais récupère et affiche seulement les lots de DS / DP / DL et DV. Pour ce faire, l'application s'appuie sur les valeurs de la caractéristique « BRM - Component type code » discutée dans le paragraphe 5.1.1.

Il est également possible :

- D'afficher le champ commentaire de chaque lot
- D'afficher la valeur des caractéristiques mentionnées au paragraphe 5.1.2
- D'afficher une fenêtre spéciale *Devices*.

En effet certains *devices* considérés comme composants critiques sont classifiés catégorie Z et rentrent en compte dans le calcul de la date d'expiration du produit fini. Pour une meilleure lecture, le système n'affiche pas la date d'expiration si le composant est d'une autre catégorie.

The screenshot shows the 'Données de lots' (Lot Data) section of a software interface. It displays a table of lot data for a finished product, including fields for component type, material, lot number, BSK, and date of manufacture. Annotations with arrows point to various parts of the interface:

- Informations du lot de produit fini**: Points to the top summary area showing 'FP - Date de fabrication: 18.12.2020', 'FP - Date d'expiration: 31.05.2022', 'FP - Taille du lot: 279', and 'BSK: 4'.
- Lot de DP / DL / DS dans la généalogie du produit fini. Informations des lots**: Points to the main table of lot data.
- Nombre de DV dans la généalogie. Détail en cliquant sur le bouton**: Points to the 'Devices' button and the 'Devices' sub-table below.
- Liste des pays "Only Good for" / "Not Good for" selon les caractéristiques du lot**: Points to the 'Valeurs des caractéristiques' (Characteristic Values) dialog box.
- Texte libre du champ commentaire du lot**: Points to the 'Champ commentaire du lot' (Lot Comment Field) dialog box.

The 'Devices' table shows:

Matériel	Numéro de lot	BSK	Catégorie	Date d'expiration
P1402108	P0086213	0	Z	31.10.2024
P1402113	P0086209	0	Z	30.09.2024

The 'Valeurs des caractéristiques' dialog shows:

Caractéristiques	Code 3 lettres	Pays
NOT GOOD FOR	CHE	Switzerland
ONLY GOOD FOR		

The 'Champ commentaire du lot' dialog shows a text area with the comment: 'Lot mis en BSK le 24.08.2020 Pas pour la Suisse selon CCP xxxxxx'.

Figure 48 : Partie « données de lots » du tableau de bord pour la décision d'utilisation

5.2.4. Données du R-File

Cette partie affiche les données du R-File pour chaque sous-composant voulu, en fonction des pays de destination et de la règle d'agrégation des pays. (Figure 49)

The screenshot shows the 'Données du R-File' section of a software interface. It features a table with two columns: 'Composants et sous composants' and 'European Union'. The table lists various components like 'DP - Durée de vie', 'DL - Durée de vie', 'DS - Durée de vie', 'D2 - Durée de vie', 'DV - Groupe analytique', and 'PA - Site d'assemblage', along with their corresponding values in the 'European Union' column. To the right of the table is a 'Liste des pays' (List of countries) panel with a search bar and a list of countries including South Africa (ZAF), Spain (ESP), Sri Lanka (LKA), Sudan (SDN), Swaziland (SWZ), Sweden (SWE), Switzerland (CHE), and Syria (SYR). A button at the bottom of this panel reads '+ Ajouter / Supprimer des pays'. Below the table is a 'Notes du R-File' section with a text input field and a button labeled 'Voir le champ note du R-File'. Callouts provide additional context: one points to the 'European Union' column header stating it's a list of countries based on product destination and aggregation rules; another points to the table rows stating they contain information for the selected country; a third points to the '+ Ajouter / Supprimer des pays' button stating it's used to add or remove countries from the 'Données du R-File' and 'Restriction' views.

Composants et sous composants	European Union
DP - Durée de vie	18 M
DP - Température de stockage	
DP - Groupe analytique	EU File
DP - MQP	20013401
DL - Durée de vie	
DL - Groupe analytique	
DL - MQP	
DS - Durée de vie	15 M
DS - Groupe analytique	EU
DS - MQP	20013386
D2 - Durée de vie	
D2 - Groupe analytique	
D2 - MQP	
DV - Groupe analytique	Yes
PA - Site d'assemblage	
PA - Site de packaging secondaire	
PA - Site de libération	Site 2

Notes du R-File:

Voir le champ note du R-File

Liste des pays

Rechercher

Sélectionné(s) : 3

- ☐ South Africa (ZAF)
- ☐ Spain (ESP)
- ☒ Sri Lanka (LKA)
- ☐ Sudan (SDN)
- ☐ Swaziland (SWZ)
- ☐ Sweden (SWE)
- ☒ Switzerland (CHE)
- ☐ Syria (SYR)

+ Ajouter / Supprimer des pays

Figure 49 : Partie « données du R-File » du tableau de bord pour la décision d'utilisation

Il est possible de corriger cette liste si elle ne correspond pas au BOA grâce au bouton « Ajouter / Supprimer des pays »

5.2.4.1. Règle d'agrégation des pays.

La majorité des produits ont une autorisation de mise sur le marché européenne centralisée, cependant la destination est un pays ou groupement de pays en fonction des articles de conditionnement.

Ainsi le R-File des produits possédant une autorisation de mise sur le marché européenne ne mentionnera pas chaque pays européen, mais l'Union européenne. En revanche, les pays de destination seront bien mentionnés en pays. Le lien est donc fait à partir de la règle d'agrégation des pays.

Pour ce faire, le menu de gestion des pays a été modifié afin d'inclure le paramètre d'agrégation des pays. Il est alors possible de définir les pays européens. (Figure 50)
















Rechercher 					Ajouter des pays
Nom du pays	Code 3 lettres	Code 2 lettres	Agrégation de pays	Témoin de suppression	
Colombia	COL	CO		<input type="checkbox"/>	
Comoros	COM	KM		<input type="checkbox"/>	
Congo	COD	CD		<input type="checkbox"/>	
Costa Rica	CRI	CR		<input type="checkbox"/>	
Croatia	HRV	HR	EU	<input type="checkbox"/>	
Cuba	CUB	CU		<input type="checkbox"/>	
Curacao	CUW	CW		<input type="checkbox"/>	
Cyprus	CYP	CY	EU	<input type="checkbox"/>	
Czech Republic	CZE	CZ	EU	<input type="checkbox"/>	
Côte d'Ivoire	CIV	CI		<input type="checkbox"/>	
Denmark	DNK	DK	EU	<input type="checkbox"/>	
Djibouti	DJI	DJ		<input type="checkbox"/>	
Dominican Republic	DOM	DO		<input type="checkbox"/>	
Ecuador	ECU	EC		<input type="checkbox"/>	

Figure 50 : Ajout du paramètre d'agrégation de pays au menu de gestion des pays

La règle d'agrégation fonctionne de la manière suivante :

1) Le pays ne possède pas d'agrégation :

Le pays est donc affiché tel quel par défaut, et les informations affichées sont celles du pays. C'est donc le cas des pays non européens.

2) Le pays a une Agrégation européenne et il n'existe pas dans le R-File :

Le pays est transformé en Union européenne et les informations affichées sont celles de l'Union européenne. C'est le cas des Pays européens pour les produits possédant une autorisation de mise sur le marché européenne centralisée.

3) Le pays a une Agrégation européenne et il existe dans le R-File :

Dans ce cas le pays est affiché tel quel par défaut et les informations affichées sont celles du pays. C'est le cas des pays européens pour les produits ne possédant pas d'autorisation de mise sur le marché européenne centralisée.

5.2.5. Restrictions

La partie restriction reprend tous les composants présents dans la partie 1 « données de lots » et statue pour chacun d'entre eux s'il est autorisé dans les pays de destination sélectionnés. (Figure 51)

Figure 51 shows the 'Restrictions' section of the dashboard. It contains a table with the following data:

Composants du lot de produit fini		Switzerland	European Union	Sri Lanka
DP	VXXXXXXX AXXXXXXX	●		
DS	AXXXXXXX BXXXXXXX			
DS	AXXXXXXX CXXXXXXX			
DV	P1402108 P0086213			●
DV	P1402113 P0086209			●

Legend: ● Code matériel non autorisé pour ce pays ● Lot non autorisé pour ce pays ● Erreur de données

Figure 51 : Partie « restrictions » du tableau de bord pour la décision d'utilisation

La règle est la suivante :

- 1) Si le code matériel n'est pas autorisé, pour le pays sélectionné, dans le R-File utilisé, alors la case apparaît avec une gommette jaune « Code matériel non autorisé pour ce pays ».
- 2) Si un lot possède dans les caractéristiques SAP un *Not good for* pour le pays sélectionné, ou un *Only good for* qui n'inclut pas le pays sélectionné alors la case apparaît avec une gommette rouge « Lot non autorisé pour ce pays »

Le lot de produit fini n'est donc pas conforme réglementairement pour les pays pour lesquels le tableau de bord fait apparaître une vignette de couleur.

Le FMEA a également mis en évidence un risque de mauvaise utilisation de ce tableau de bord. Ainsi malgré le fait que la fonctionnalité ne permette pas la modification de données, un nouveau rôle utilisateur a été créé. Cela permet donc d'assurer une formation adaptée avant l'obtention des droits par l'utilisateur.

5.3.R-File, vue de masse en ligne

La vue de masse est une fonctionnalité demandée par les utilisateurs afin de pouvoir connaître de façon simplifiée les destinations autorisées d'un code matériel intermédiaire, dans un produit spécifique ou tout produit confondu. Il est également affiché sur l'écran toutes les informations relatives à ce code produit pour chacune des destinations. (Figure 52)

☐ Rapport de R-File
 ☒ Vue de masse en ligne

Mise en page sauvegardée * ▼
Masquer la barre de filtres Filtres (2) Lancer

Article:

*Site:

Pays:

*DP Code:

DL Code:

DS Code:

D2 Code:

DV Code:

FP Code:

Nombre de lignes (69) | Vue sauvegardée * ▼
Télécharger les R-File

R-File	Article	Description de l'article	Site	Version	Date d'effectivité	Composant	Pays	Durée d...	Groupe anaty...	PQM
1091	353046	Produit 1	CH21	1	27.03.2021	DP	Argentina	24M	ROW 5 File	20013
1091	353046	Produit 1	CH21	1	27.03.2021	DP	Switzerland	18M	EU File	20013
1091	353046	Produit 1	CH21	1	27.03.2021	DP	European Union	18M	EU File	20013
1108	353047	Produit 2	CH21	2	21.05.2021	DP	Switzerland	18 M	EU File	20013
1108	353047	Produit 2	CH21	2	21.05.2021	DP	European Union	18 M	EU File	20013
1109	353038	Produit 3	CH21	2	30.04.2021	DP	Australia	24 M	AUS File	20031
1109	353038	Produit 3	CH21	2	30.04.2021	DP	Brazil	24 M	ROW5 File	20031
1109	353038	Produit 3	CH21	2	30.04.2021	DP	Canada	24 M	CAN File	20031
1109	353038	Produit 3	CH21	2	30.04.2021	DP	Switzerland	18 M	EU File	20031

Figure 52 : Vue de masse en ligne dans l'application BRM

Il est ensuite possible de télécharger l'extraction obtenue sous format Excel afin d'appliquer des filtres.

6. Qualification/Validation

6.1.BAT

Les BAT sont effectués à partir de la base de données Q08 de SAP. Il s'agit d'une base non validée possédant très peu de données. En revanche, le système est très ouvert et les droits d'accès très large.

Ainsi la préparation des données pour les tests s'avère compliquée et les tests sont donc en majeure partie effectués à partir de données factices, ne correspondant pas aux processus utilisés en production.

6.2.UAT

Les UAT sont en revanche effectués à partir de la version de BRM connectée à Q01. Celle-ci est un clone de l'environnement SAP de production, datant de plusieurs années lors de l'exécution des tests.

La préparation des données est ainsi grandement simplifiée, rendant possible l'exécution des tests sur des données réelles.

Chaque BPAC possède à minima un test permettant de vérifier que l'application répond à l'exigence demandée. Les accès de chacun des rôles sont également testés, sur l'ensemble des fonctionnalités.

La Figure 53 présente le processus effectué pour l'approbation de chaque test exécuté durant les UAT.

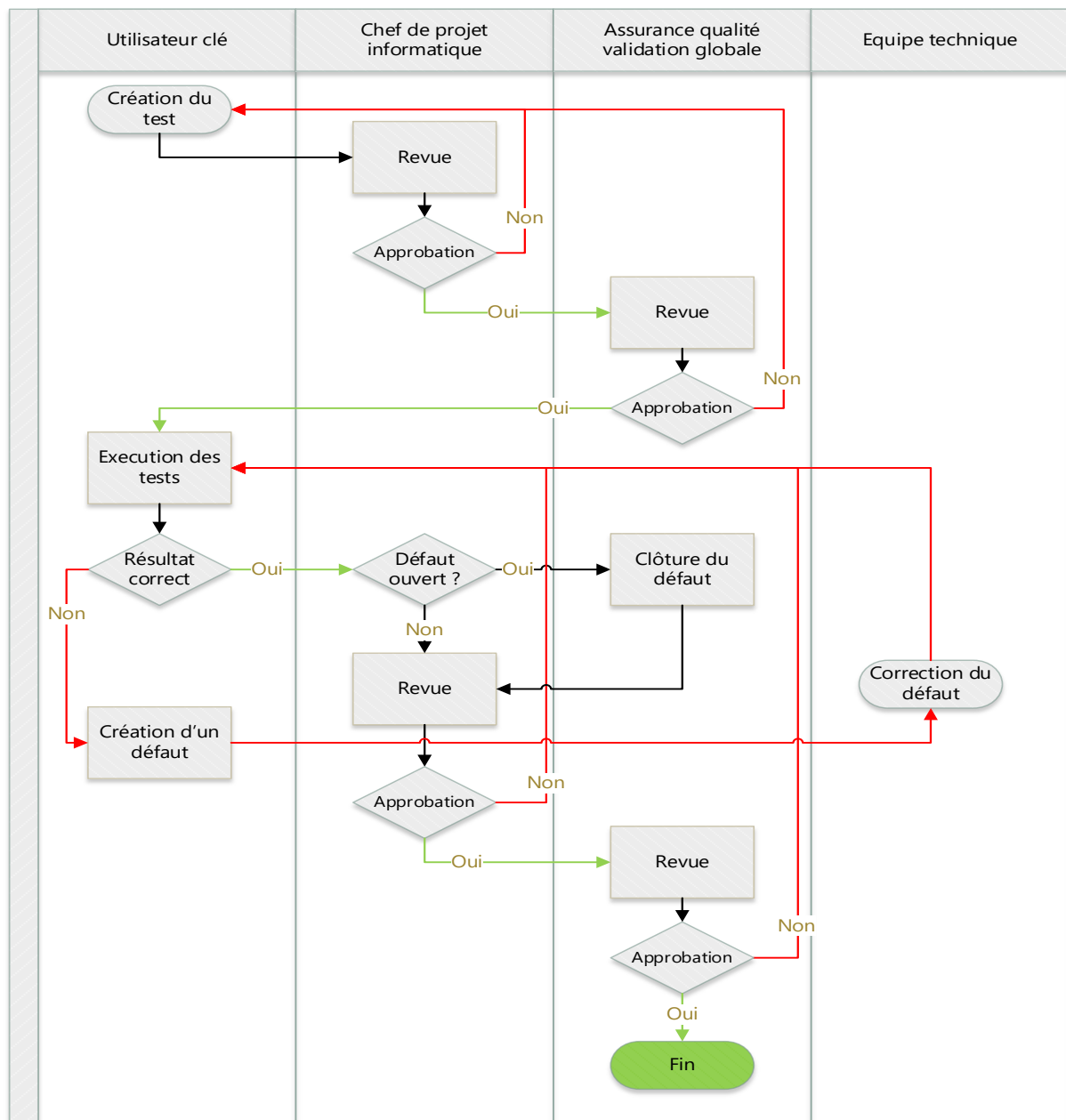


Figure 53 : Processus de test en conditions validées

7. Mise en production

Une fois le système validé, le *Go Live Report* édité par l'équipe validation globale et le CAB P effectué, le système n'est toujours pas autorisé à être utilisé à des fins GxP (« Selon les Bonnes Pratiques de [variable] »).

En effet le changement suit en parallèle le processus de gestion des changements. Avant d'obtenir l'autorisation de mise en production business, plusieurs actions doivent être effectuées, parmi lesquels :

- Mise à jour des procédures
- Formations
- Migrations des données depuis les FdA vers les R-Files
- Finalisation des actions de remédiations liées au FMEA général de la proposition de changement, prenant en compte l'outil, mais également les processus.

Une période dite d'*hypercare* (« phase de transition avec niveau de support élevé ») est également mise en place avec l'équipe technique pour :

- Traiter les éventuels défauts constatés lors de la période de démarrage.
- Apporter du support aux utilisateurs référents en cas de questions.
- Transmettre les connaissances informatiques de l'application lors de la transition de l'équipe projet vers la future équipe support.

Finalement, la mise en production de l'application BRM a eu lieu en Mars 2021, sans aucun problème significatif. Après plusieurs mois d'utilisation quotidienne, nous pouvons donc attester :

- D'un gain de temps significatif lors de la libération des lots de produit fini
- D'une mise à jour des informations réglementaire plus efficace.
- D'une probabilité d'erreur humaine fortement diminuée.
- Que l'ergonomie du tableau de bord permet une lecture efficace des informations.

La période de contrôle d'efficacité du changement est cependant toujours en cours.

Conclusion

Dans un contexte international, la gestion de la mise en place des changements se révèle d'une très grande complexité. En effet, chaque changement doit être évalué réglementairement individuellement, puis géré très méthodiquement afin d'éviter toute période de non-conformité réglementaire, tout en considérant les aspects qualité, mais également de la chaîne logistique.

L'ICH Q12 apporte néanmoins un espoir d'harmonisation entre les pays et par conséquent une simplification de la gestion des changements impactant le module 3 du dossier d'AMM d'un médicament.

Nous avons également abordé la complexité que représente pour un site de production l'intégration des aspects réglementaires. En effet pour rester en situation de conformité cette notion est essentielle et doit être intégrée dans un très large spectre de processus de l'entreprise, notamment les processus de gestion des données, de production, de tests de contrôle qualité, d'allocation, mais également de libération des produits afin de rester en situation de conformité réglementaire. Cela passe notamment par de nombreuses tâches et vérifications manuelles.

Finalement, le projet BRM s'inscrit dans un contexte de digitalisation des entreprises. SCP faisant partie des « *Platform as a Service* » Cloud, cet outil peut être considéré de la génération « *industry 4.0* » et permet la simplification des vérifications lors de la libération tout en sécurisant le processus et en l'harmonisant entre deux sites du groupe.

Actuellement l'application est utilisée dans 2 pays, par plus de 120 utilisateurs et un troisième site est en bonne voie pour implémenter le système à son tour.

Il s'agit d'une première étape extrêmement intéressante qui, via la digitalisation des données, sert de base pour des améliorations futures. Néanmoins, de nouveaux projets seront nécessaires afin d'exploiter au maximum le potentiel de l'application, pour la robustesse des informations s'y trouvant et la sécurisation des processus via l'automatisation des activités manuelles. Ces nouveaux projets permettraient à la fois une conformité réglementaire renforcée, mais également une meilleure efficacité de l'entreprise.

Une nouvelle phase est actuellement en cours, avec le déploiement d'une version 3 comprenant l'ajout d'une fonctionnalité qui permettra une évaluation simplifiée des impacts d'un changement de version de R-File sur les assignations des plans d'inspection aux différents codes matériels existant.

La finalité du développement de cette application serait la proactivité avec l'impossibilité technique dans le système, pour l'équipe de planification, de finaliser une demande d'ordre de production dans SAP, dans le cas où le produit final ne serait pas en situation de compliance vis-à-vis des destinations du code matériel du médicament.

Annexe 1 : Organisation et résumé du contenu du module 3 du dossier d'AMM dans le cadre d'un biomédicament

Rubrique	Titre	Contenu
3.2.S	SUBSTANCE ACTIVE	
3.2.S.1	Informations générales	
3.2.S.1.1	Nomenclature	Informations sur la nomenclature de la substance médicamenteuse : nom chimique ou biologique, dénomination commune Internationale (DCI), nom commercial
3.2.S.1.2	Structure	La séquence schématique d'acides aminés indiquant les sites de glycosylation ou d'autres modifications post-traductionnelles et la masse moléculaire relative.
3.2.S.1.3	Propriétés générales	Liste des propriétés physicochimiques et autres propriétés pertinentes de la substance médicamenteuse, y compris l'activité biologique.
3.2.S.2	Fabrication	
3.2.S.2.1	Fabricant	Contient le nom, l'adresse et la responsabilité et les activités de chaque fabricant, y compris les sous-traitants, et de chaque site de production ou installation proposée participant à la fabrication, aux tests et aux stabilités.
3.2.S.2.2	Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours	<ul style="list-style-type: none"> – La description du processus de fabrication de la substance médicamenteuse, y compris les contrôles en cours de processus. La fabrication, dans le cadre d'une substance active biologique, commence généralement par la décongélation d'un ou plusieurs flacons de la banque cellulaire, et comprend la culture cellulaire, la ou les récoltes, les étapes de purification et de modification, le remplissage et le stockage. – Explication du système de numérotation des lots et de regroupement des récoltes – Description et diagramme des flux de fabrication, incluant les informations importantes ainsi que les étapes et matières critiques pour lesquelles des spécifications sont établies – Équipements majeurs – Test en cours de processus avec critères d'acceptation – Conditions de stockage – Conditions d'utilisation des membranes et résines de chromatographie dans le cadre de substances actives biologiques

3.2.S.2.3	Contrôle des matières	<ul style="list-style-type: none"> – Matériaux utilisés dans la fabrication de la substance médicamenteuse (exemple : matières premières, produits de départ, solvants, réactifs) avec indication de l'utilisation de chaque matériau dans le processus. – Informations sur la qualité et le contrôle de ces matières et informations démontrant que les matières (y compris les matières d'origine biologique) répondent aux normes appropriées pour leur utilisation prévue (y compris l'élimination ou le contrôle des agents adventices) – Pour les matériaux d'origine biologique, il peut s'agir d'informations concernant la source, la fabrication et la caractérisation.
3.2.S.2.4	Contrôle des étapes critiques et intermédiaires	<ul style="list-style-type: none"> – Tests et critères d'acceptation effectués aux étapes critiques du processus de fabrication pour garantir que le processus est maîtrisé. – Données de stabilité supportant les conditions de stockage pendant les temps d'attente au cours du processus.
3.2.S.2.5	Validation et/ou évaluation du procédé	– Études de validation et d'évaluation démontrant que le procédé de fabrication et de retraitement est adapté. Justification de la sélection des contrôles critiques du procédé (paramètres opérationnels et tests en cours de fabrication) et leurs critères d'acceptation pour les étapes critiques de la fabrication.
3.2.S.2.6	Développement du procédé de fabrication	<p>Historique du processus de fabrication incluant :</p> <ul style="list-style-type: none"> – les changements apportés au processus ou aux équipements critiques. – les informations sur les lots de substances médicamenteuses fabriqués au cours du développement, telles que le numéro de lot, l'échelle de fabrication et l'utilisation. <p>L'importance du changement doit être évaluée selon son impact potentiel sur la qualité de la substance médicamenteuse. Pour les changements considérés comme significatifs, une discussion des données, y compris une justification du choix des tests et de l'évaluation des résultats, doit être incluse.</p> <p>Les tests utilisés pour évaluer l'impact des changements de fabrication sur la ou les substances médicamenteuses et le ou les produits finis correspondants peuvent également inclure des études non cliniques et cliniques.</p>
3.2.S.3	Caractérisation	
3.2.S.3.1	Élucidation de la structure et autres caractéristiques	Pour le produit souhaité et les substances liées aux produits, des détails sont fournis sur la structure primaire, secondaire et d'ordre supérieur, les formes post-traductionnelles (par exemple, les glycoformes), l'activité biologique, la pureté et les propriétés immunochimiques.
3.2.S.3.2	Impuretés	Informations sur les impuretés.
3.2.S.4	Contrôle de la substance active	

3.2.S.4.1	Spécifications	La spécification de la substance médicamenteuse.
3.2.S.4.2	Méthodes d'analyse	Les méthodes d'analyse décrites dans la spécification et utilisées pour tester la substance médicamenteuse.
3.2.S.4.3	Validation des méthodes analytiques	Informations sur la validation analytique, y compris les données expérimentales des procédures analytiques utilisées pour tester la substance médicamenteuse.
3.2.S.4.4	Analyses de lot	La description de lots sélectionnés et les résultats des analyses de ces lots.
3.2.S.4.5	Justification des spécifications	Justification de la spécification de la substance médicamenteuse.
3.2.S.5	Étalons ou standards de référence	Les normes et/ou standards de référence utilisés dans les tests de la substance médicamenteuse.
3.2.S.6	Articles de conditionnement	<ul style="list-style-type: none"> – Une description du ou des systèmes de fermeture du contenant est fournie, y compris l'identité des matériaux de construction de chaque composant de l'emballage primaire, et leurs spécifications incluant la description et l'identification (avec dessin technique) – Pour les composants d'emballage secondaire non fonctionnels, seule une brève description est fournie. Pour les composants d'emballage secondaire fonctionnels, des informations supplémentaires sont fournies. – L'adéquation doit être discutée en ce qui concerne le choix des matériaux, la protection contre l'humidité et la lumière, la compatibilité des matériaux de construction avec la substance médicamenteuse, y compris la sorption au contenant et la lixiviation, et/ou la sécurité des matériaux de construction.
3.2.S.7	Stabilités	
3.2.S.7.1	Résumé et conclusion des stabilités	Les types d'études menées, les protocoles utilisés et les résultats des études sont résumés ainsi que les conclusions relatives aux conditions de stockage et à la date de réanalyse ou à la durée de conservation.
3.2.S.7.2	Protocole de stabilité après approbation et engagement de stabilité	Le protocole de stabilité post-approbation et les engagements en matière de stabilité sont généralement nécessaires si une demande ne comprend pas de données de stabilité à long terme sur trois lots de production. Il s'agit généralement d'un engagement à lancer ou à poursuivre des études de stabilités et à fournir les données aux autorités de santé.
3.2.S.7.3	Données de stabilité	Les résultats des études de stabilité sont présentés. Informations sur les procédures analytiques utilisées pour générer les données et la validation de ces procédures.

Tableau XX : Résumé du contenu de la section 3.2.S. Mis en forme et traduit à partir de la ligne directrice M4Q_R1 (4)

Rubrique	Titre	Contenu
3.2.P	PRODUIT FINI	
3.2.P.1	Description et composition du produit fini	<p>Une description du produit pharmaceutique et de sa composition</p> <ul style="list-style-type: none"> – Description de la forme galénique/posologique – La composition : liste de tous les composants de la forme posologique et leur quantité par unité, la fonction des composants et une référence à leurs normes de qualité (monographies ou spécifications du fabricant). – Le type de contenant et de fermeture utilisé pour la forme posologique et le diluant de reconstitution <p>Si un diluant est utilisé, toutes ces informations sont également indiquées pour le diluant.</p>
3.2.P.2	Développement pharmaceutique	Informations sur les études de développement menées pour établir la forme pharmaceutique, la formulation, le procédé de fabrication, le système de fermeture du récipient, les attributs microbiologiques et les instructions d'utilisation. De plus, cette section doit identifier et décrire les attributs de la formulation et du procédé (paramètres critiques) qui peuvent influencer la reproductibilité des lots, la performance du produit et la qualité du produit pharmaceutique.
3.2.P.2.1	Constituants du produit fini	
3.2.P.2.1.1	Substance active	<p>La compatibilité de la substance médicamenteuse avec les excipients.</p> <p>Les principales caractéristiques physicochimiques qui peuvent influencer la performance du produit fini.</p> <p>Pour les produits combinés, la compatibilité des substances médicamenteuses entre elles.</p>
3.2.P.2.1.2	Excipients	Le choix des excipients, leur concentration et leurs caractéristiques pouvant influencer la performance du produit pharmaceutique en fonction de leurs fonctions respectives.
3.2.P.2.2	Produit fini	
3.2.P.2.2.1	Formulation	Un résumé décrivant le développement du produit pharmaceutique, tenant compte de la voie d'administration et de l'utilisation proposées. Les différences entre les formulations cliniques et la formulation finale sont discutées.
3.2.P.2.2.2	Excédents	Tout dépassement de la formulation est justifié.
3.2.P.2.2.3	Propriétés physicochimiques et biologiques	Paramètres relatifs à la performance du produit pharmaceutique, tels que le pH, l'agrégation, l'activité biologique et/ou l'activité immunologique.
3.2.P.2.3	Développement du procédé de fabrication	<ul style="list-style-type: none"> – La sélection et l'optimisation du procédé de fabrication décrit, en particulier ses aspects critiques. – La méthode de stérilisation est expliquée et justifiée. – Les différences entre les procédés de fabrication utilisés pour produire les lots cliniques pivots et le procédé final pouvant influencer la performance du produit sont discutées

3.2.P.2.4	Contrôles et étapes critiques et intermédiaires	L'adéquation du système de fermeture du contenant utilisé pour l'entreposage, le transport et l'utilisation du produit incluant le choix des matériaux, la protection contre l'humidité et la lumière, la compatibilité avec la forme posologique, la sorption au contenant et la lixiviation, la sécurité des matériaux et la performance d'un dispositif d'injection, lorsque présenté comme faisant partie du produit fini.
3.2.P.2.5	Attributs microbiologiques	La sélection et l'efficacité des systèmes de conservation dans les produits contenant des conservateurs antimicrobiens. Pour les produits stériles, l'intégrité du système de fermeture du contenant pour prévenir la contamination microbienne
3.2.P.2.6	Compatibilité	La compatibilité du produit fini avec le diluant de reconstitution ou les dispositifs de dosage afin de fournir des renseignements appropriés et complémentaires pour l'étiquetage.
3.2.P.3	Fabrication	
3.2.P.3.1	Fabricants	Contient le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque fabricant, y compris les sous-traitants, et de chaque site de production ou installation proposée participant à la fabrication et aux tests.
3.2.P.3.2	Formule de lot	Formule de lot qui comprend une liste de tous les composants à utiliser dans le processus de fabrication, leurs quantités pour une taille de lot définie, y compris les excédents, et une référence à leurs normes de qualité.
3.2.P.3.3	Description du procédé de fabrication et des contrôles du procédé	<ul style="list-style-type: none"> – Un diagramme de flux indiquant les étapes du processus et montrant où les matériaux entrent dans le processus. Les étapes et les points critiques où sont effectués les contrôles du processus, les tests intermédiaires ou les contrôles du produit final sont identifiés. – Une description narrative du processus de fabrication, y compris l'emballage. Les nouveaux procédés ou technologies et les opérations d'emballage qui affectent directement la qualité du produit sont décrits de manière plus détaillée. – L'équipement est, au minimum, identifié par type et par capacité de travail. – Les étapes du processus sont identifiées par les paramètres appropriés, tels que le temps, la température ou le pH. Les valeurs numériques associées peuvent être présentées sous la forme d'une fourchette attendue. Dans certains cas, les conditions environnementales sont indiquées.
3.2.P.3.4	Contrôle des étapes critiques et intermédiaires	– Tests et critères d'acceptation effectués aux étapes critiques du processus de fabrication pour garantir que le processus est maîtrisé.
3.2.P.3.5	Validation et/ou évaluation du procédé	La description, la documentation et les résultats des études de validation sont fournis pour les étapes critiques ou les tests critiques utilisés dans le processus de fabrication
3.2.P.4	Contrôle des excipients	
3.2.P.4.1	Spécifications	Les spécifications des excipients.

3.2.P.4.2	Méthodes d'analyse	Les procédures analytiques utilisées pour tester les excipients.
3.2.P.4.3	Validation des méthodes analytiques	Informations sur la validation analytique, y compris les données expérimentales, pour les procédures analytiques utilisées pour tester les excipients.
3.2.P.4.4	Justification des spécifications	Justification des spécifications proposées pour les excipients.
3.2.P.4.5	Excipients d'origine humaine ou animale	Pour les excipients d'origine humaine ou animale, il convient de fournir des informations concernant les agents adventices (par exemple, sources, spécifications, description des tests effectués, données sur la sécurité virale).
3.2.P.4.6	Nouveaux excipients	Pour les excipients utilisés pour la première fois dans un produit pharmaceutique ou pour une nouvelle voie d'administration, des détails complets sur la fabrication, la caractérisation et les contrôles, avec des références croisées aux données de sécurité.
3.2.P.5	Contrôle du produit fini	
3.2.P.5.1	Spécifications	La spécification du produit fini
3.2.P.5.2	Méthodes d'analyse	Les méthodes d'analyse utilisées pour tester le produit fini
3.2.P.5.3	Validation des méthodes analytiques	Information sur la validation analytique, y compris les données expérimentales, pour les procédures analytiques utilisées pour tester le produit fini
3.2.P.5.4	Analyses de lot	La description des lots et les résultats des analyses de lots.
3.2.P.5.5	Caractérisation des impuretés	Informations sur les impuretés.
3.2.P.5.6	Justification des spécifications	Justification de la spécification du produit fini
3.2.P.6	Étalons ou standards de référence	Les normes et/ou standards de référence utilisés dans les tests du produit fini.
3.2.P.7	Articles de conditionnement	<ul style="list-style-type: none"> – Une description du ou des systèmes de fermeture du contenant est fournie, y compris l'identité des matériaux de construction de chaque composant de l'emballage primaire, et leurs spécifications incluant la description et l'identification (avec dessin technique) – Pour les composants d'emballage secondaire non fonctionnels, seule une brève description est fournie. – Pour les composants d'emballage secondaire fonctionnels, des informations supplémentaires sont fournies.
3.2.P.8	Stabilité	
3.2.P.8.1	Résumé et conclusion des stabilités	<p>Les types d'études menées, les protocoles utilisés et les résultats des études sont résumés. Celui-ci inclut les conclusions relatives :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Aux conditions de stockage et à la durée de conservation – Aux conditions de stockage et à la durée de conservation en cours d'utilisation. (si applicable)

3.2.P.8.2	Protocole de stabilité après approbation et engagement de stabilité	Le protocole de stabilité post-approbation et les engagements en matière de stabilité sont généralement nécessaires si une demande ne comprend pas de données de stabilité à long terme sur trois lots de production. Il s'agit généralement d'un engagement à lancer ou à poursuivre des études de stabilités et à fournir les données aux autorités de santé.
3.2.P.8.3	Données de stabilité	Les résultats des études de stabilité sont présentés. Informations sur les procédures analytiques utilisées pour générer les données et la validation de ces procédures.

Tableau XXI : Résumé du contenu de la section 3.2.P. Mis en forme et traduit à partir de la ligne directrice M4Q_R1 (4)

Rubrique	Titre	Contenu
3.2.À	ANNEXES	
3.2.A.1	Installations et équipement	<p>Diagramme illustrant le flux de fabrication, y compris le mouvement des matières premières, du personnel, des déchets et des produits intermédiaires à l'intérieur et à l'extérieur des zones de fabrication.</p> <p>Plans des utilités critiques, telles que l'eau pour préparation injectable, la vapeur blanche ou encore l'azote</p> <p>Des informations sur tous les produits en développement ou approuvés, fabriquées ou manipulées dans les mêmes zones que le produit du demandeur.</p> <p>Une description sommaire de l'équipement en contact avec le produit et de son utilisation (dédié ou à usage multiple).</p> <p>Des informations sur la préparation, le nettoyage, la stérilisation et le stockage de l'équipement et des matériaux spécifiés.</p> <p>Renseignements sur les procédures et les caractéristiques de conception de l'installation (classification des zones) afin de prévenir la contamination ou la contamination croisée des zones et de l'équipement où sont effectuées les opérations de préparation des banques de cellules et de fabrication des produits.</p>

3.2.A.2	Agents adventices et évaluation de sécurité	<p>Informations permettant d'évaluer le risque en ce qui concerne la contamination potentielle par des agents adventices.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Non viral : Informations sur le contrôle des agents adventices non viraux, incluant par exemple, la certification et/ou l'analyse des matières premières et des excipients, ainsi que le contrôle du processus de production, en fonction de la matière, du processus et de l'agent. – Viral : Les études d'évaluation virale démontrant que les matériaux utilisés dans la production sont considérés comme sûrs, et que les approches utilisées pour tester, évaluer et éliminer les risques pendant la fabrication sont appropriées. <p>Matériaux d'origine biologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Informations essentielles pour évaluer la sécurité virologique des matériaux d'origine animale ou humaine – informations sur la sélection, les tests et l'évaluation de la sécurité pour la contamination virale potentielle des cellules et la qualification virale des banques de cellules <p>Tests aux étapes appropriées de la production :</p> <ul style="list-style-type: none"> – La sélection des tests virologiques qui sont effectués au cours de la fabrication est justifiée. – Le type de test, la sensibilité la spécificité du test, et la fréquence des tests. – Les résultats des tests permettant de confirmer, à un stade approprié de la fabrication, que le produit est exempt de toute contamination virale. <p>Analyse virale du vrac non transformé</p> <ul style="list-style-type: none"> – les résultats de l'analyse virale du vrac non transformé <p>Études de clairance virale</p> <ul style="list-style-type: none"> – Rationnel et plan d'action pour évaluer la clairance virale ainsi que les résultats et l'évaluation des études de clairance virale. – L'adéquation des procédures d'inactivation ou d'élimination des virus pour l'équipement et les matériaux de fabrication. – Les étapes de fabrication qui sont capables d'éliminer ou d'inactiver les virus.
3.2.A.3	Excipients	Information sur les excipients dans le cas d'une quantité significative de données
3.2.R	Informations générales	Toute information supplémentaire sur la substance médicamenteuse et/ou le produit fini, spécifique à une région

Tableau XXII : Résumé du contenu des sections 3.2.A et 3.2.R. Mis en forme et traduit à partir de la ligne directrice M4Q_R1 (4)

BIBLIOGRAPHIE

1. Institut Montaigne. Médicaments innovants : prévenir pour mieux guérir [Internet]. <https://www.institutmontaigne.org/publications/medicaments-innovants-prevenir-pour-mieux-guerir>
2. Juillet Y. Fundam Clin Pharmacol. Internationalization of regulatory requirements.pdf. Fundam Clin Pharmacol [Internet]. Disponible sur : <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1472-8206.2003.00118.x>
3. ICH. *Common Technical Document* [Internet]. Disponible sur : <https://www.ich.org/page/ctd>
4. ICH. *M4Q Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use*. 2006;23.
5. EMA. Overview of the centralised procedure at the European Medicines Agency.
6. Narla SK. Int J Pharm Sci Rev Res. MARKETING AUTHORIZATION OF HUMAN MEDICINAL PRODUCTS TO EUROPEAN UNION/EUROPEAN ECONOMIC AREA. 10(1):9.
7. CE. Eudralex Volume 2A – Chapter 2 – Feb 2007.pdf.
8. CMC Strategy Forum Summer. 2016 - Post-Approval CMC Changes in Japan.pdf.
9. JOUE. Eudralex Volume 2A – Chapter 5 – 2013.pdf.
10. eCFR. §601.12 Changes to an approved application. [Internet]. Electronic Code of Federal Regulations (eCFR). Disponible sur : <https://www.ecfr.gov/>
11. MHLW. Guideline for Descriptions on Application Forms for Marketing Approval of Drugs, etc. under the Revised Pharmaceutical Affairs Law.pdf.
12. CDSCO. Post approval changes in Biological Products - Quality Safety and Efficacy Documents.pdf.
13. BioProcess International. Postapproval Changes for Biopharmaceutical Drug-Substance and Drug-Product Manufacture : Regulatory Complexity and Impact [Internet]. BioProcess International. 2016. Disponible sur : <https://bioprocessintl.com/business/regulatory-affairs/postapproval-changes-biopharmaceutical-drug-substance-drug-product-manufacture-regulatory-complexity-impact/>
14. FDA. Established Conditions : Reportable CMC Changes for Approved Drug and Biologic Products Guidance for Industry. :17.
15. EMA. Note on EU implementation of ICH Q12.:2. :2.
16. ICH. *ich-guideline-q12-technical-regulatory-considerations-pharmaceutical-product-lifecycle-management*
17. ICH. Explanatory Note on the Withdrawal of ICH Q1F :Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III and IV.

18. Q1 Scientific. Pharmaceutical Blog Series – ICH Conditions [Internet]. Q1 Scientific. 2017
Disponible sur : <https://q1scientific.com/ich-conditions/>
19. WHO. trs953-annex2-appendix1-stability-conditions-table-2018_2.pdf.
20. AMGEN. The challenge of biomedicine Production [Internet]. Disponible sur :
<https://www.amgen.fr/science/defis-production-medicaments>
21. ICH. ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system - Step 5. :20.
22. CE. Eudralex Volume 4 Annex 11: Computerised Systems.
23. WHO. Supplementary guidelines on good manufacturing practices: validation.
24. PIC/S. GUIDE TO GOOD DISTRIBUTION PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS.
25. Odyssey S. Piloter son activité avec les objectifs smart : Exemple et définition [Internet]. Disponible
sur : <https://www.salesodyssey.fr/blog/objectifs-smart/>
26. ICH Guideline Q9 on quality risk management.
27. Velvetech The Difference Between Functional and Non-Functional Software Requirements
[Internet]. Disponible sur : <https://www.velvetech.com/blog/functional-and-non-functional-software-requirements/>

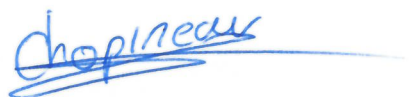
ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné Jérémy Chopineau

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21203421t

N° Thèse : 77

Nom et Prénom : Chopineau Jérémy

Sujet : Gestion de la conformité réglementaire : un système qualité en place, et validation d'une application GxP personnalisée.

Tours, le : 9 juin 2022

Le(s) Directeur(s) de Thèse :


C. Douzich

Vu et Transmis :
Le Doyen



NOM, PRÉNOM de l'étudiant Chopineau, Jeremy

N° 77

TITRE DE LA THÈSE

Gestion de la conformité réglementaire : un système qualité en place, et validation d'une application GxP personnalisée.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Ce travail dépeint une vue d'ensemble de la conformité réglementaire, des difficultés qui lui sont associées, et de la mise en place de processus appropriés, au travers de plusieurs parties.

La première décrit les différentes procédures d'enregistrement d'un médicament ainsi que le module qualité du dossier d'autorisation de mise sur le marché. Cependant, une fois commercialisé, ce module continue à évoluer selon le cycle de vie du médicament. Ainsi, chaque changement doit être évalué réglementairement et déclaré, si nécessaire, aux autorités nationales compétentes, sous forme de variation au dossier de mise sur le marché. Le site de fabrication doit, dans certains cas, attendre l'approbation de chacun des pays concernés avant de mettre en place le changement. Cette période de transition entre les premières et les dernières approbations peut s'étaler sur plusieurs années ; ce qui crée un risque, pour le site, de se retrouver en situation de non-conformité réglementaire. L'implémentation des changements devient alors dépendante des décisions individuelles de chaque pays commercialisant le médicament. Ce procédé occasionne une complexification notable des activités du site de production. La deuxième partie propose un système qualité permettant de rester en situation de conformité réglementaire, en ayant pour point central les codes matériels, ainsi qu'un document local appelé « fiche de destinations autorisées » et résumant les enregistrements de chaque produit en fonction des pays.

Finalement, la troisième partie présente la digitalisation de ce document au travers d'un projet international soumis aux bonnes pratiques de fabrication ainsi qu'à la directive traitant des enregistrements et signatures électroniques. Il s'agit d'un projet auquel j'ai pris part en tant qu'utilisateur référent pour l'assurance qualité, et dont le développement et la validation ont été effectués au moyen d'une approche de la conformité des systèmes informatisés « GxP » basée sur les risques.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

GAMP 5 ; SAP ; GxP ; SISA ; Conformité réglementaire ; Variation

JURY

PRÉSIDENT : Mme DOUZIECH Laurence – Pharmacien - Enseignant-chercheur

MEMBRES :

Mme BELLISSEN Emilia - Pharmacien - Qualified Person

Mme SAYSANAVONGPHET Véolyne - Pharmacien - Regulatory Affairs Manager

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE... Tours, Le 24 septembre 2021