

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2021

N° (61)

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

PERDRIAT Arthur, 07 juillet 1994, PAU (64)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE VENDREDI 9 JUILLET 2021

**COMMENT EVALUER LES RISQUES DANS LES CHANGE CONTROL :**

**MISE EN PLACE D'UN OUTIL BASE SUR LES FMECA**

**JURY**

**Président :**

Mme. Emilie ALLARD-VANNIER, Pharmacien, Maitre de conférences, UFR Sciences pharmaceutique – TOURS

**Membres :**

Mme. Jackie VERGOTE, Pharmacien, Maitre de conférences, UFR Sciences pharmaceutique – TOURS

Mme. Sabrina DI VICO, Pharmacien en Production, Laboratoire Leo Pharma – VERNOUILLET

Mme. Hélène MOLLET, Associate Manager Assurance Qualité, Laboratoire Novo Nordisk – CHARTRES

*« Rien n'est permanent, sauf le changement. »*

Héraclite d'Ephèse

**ANNEE : 2020 - 2021**

**Directrice : Pr Véronique MAUPOIL**

**Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS**

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

**ENSEIGNANTS**

**10 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ**

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
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
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

**6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS**

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
GIRAUDEAU	Bruno	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

**2 PROFESSEURS ÉMERITES**

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

**35 MAITRES 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
BOUDESOCQUE-DELAJE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
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
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

Mise à jour du 05/01/2020

LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MUNNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA
VIERRON	Emilie	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

### 3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

### 1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

VANIER	Antoine	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
--------	---------	-----------------------------

### 1 PRAG

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

### 2 CHARGÉS DE RECHERCHE

MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE

### 1 PHARMACIEN D'OFFICINE – PAST (Enseignant Associé)

JOYEUX	VINCENT	Filière Pharmacie
--------	---------	-------------------

### 2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

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

HEREDIA-MARQUEZ	Arturo Vladimir	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
-----------------	-----------------	--



## SERMENT DE GALIEN

*En présence des Maîtres 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 : vendredi 9 juillet 2021*

*L'étudiant*

*M. PERDRIAT Arthur*

*Le Doyen de la Faculté*

*Professeur Véronique Maupoil*

## Remerciements

### Aux membres du jury,

Madame **Emilie ALLARD-VANNIER**, merci d'avoir accepté d'assurer la présidence de ma thèse.

Madame **Jackie VERGOTE**, merci d'avoir accepté de m'accompagner durant la rédaction de cette thèse. L'ensemble de vos conseils et remarques ont été une réelle plus-value dans l'aboutissement de cette thèse.

Madame **Hélène MOLLET**, merci de m'avoir accordé ta confiance, en me donnant l'opportunité de travailler au sein de ton équipe à Novo Nordisk®, tes conseils et l'autonomie que tu m'as accordée m'ont apporté une grande expérience au sein de l'industrie pharmaceutique.

Madame **Sabrina Di VICO**, merci de m'avoir donné l'opportunité de rédiger cette thèse, merci pour la confiance que tu m'as accordée et pour tous ces moments de partages. Et enfin merci de m'avoir permis de monter en compétences et de devenir, je l'espère, un bon pharmacien.

Merci à tous pour le temps que vous avez consacré à l'aboutissement de cette thèse.

### A ma famille,

A mes parents, ma sœur, mon frère et les membres de ma famille, qui m'ont soutenu dans les bons comme les mauvais moments et encouragé tout au long de mon parcours universitaire et professionnel.

### A mes collègues,

A toute l'équipe Assurance Qualité Aseptique Production de Novo Nordisk®: Cécile, Séverine, Marie, Fanny, Fawzia, Nathalie, Natacha, Déborah, Fatima, Emmanuelle, Anne-Charlotte, et Caroline.

Merci pour tout ce que vous m'avez apporté durant cette année tant d'un point de vue professionnel que personnel !

### A mes amis,

Merci pour ces magnifiques années passées à vos côtés, tous ces moments de joie, de stress et de partage !

Les plus belles arrivent !

### A Marie,

Pour son soutien quotidien indéfectible durant toutes ces années.

## Table des matières

Remerciements .....	6
Liste des Figures .....	9
Liste des Tableaux .....	10
Liste des Abréviations .....	11
INTRODUCTION .....	12
PARTIE 1 : Gestion des changements au sein de l'industrie pharmaceutique .....	13
I. Introduction.....	13
1. Définitions du changement .....	13
2. Pourquoi réaliser des Change Control ? .....	13
II. Référentiels de gestion du changement .....	13
1. Les Bonnes Pratiques de Fabrication.....	13
2. Conférence Internationale sur l'Harmonisation : ICH Q10 .....	15
2.1. Définition et principe de l'ICH (3).....	15
2.2. Principe de l'ICH Q10.....	16
2.3. Objectifs de l'ICH Q10 .....	17
2.4. ICH Q10 et Maitrise des Changements .....	17
III. La gestion du changement au sein de l'industrie pharmaceutique .....	19
1. Contexte d'un changement .....	19
2. Etapes de réalisation d'un Change Control .....	21
2.1. Création du Change Control.....	22
2.2. Constitution du dossier de demande de changement ou Change Request .....	22
2.3. Approbation hiérarchique .....	23
2.4. Evaluation du risque.....	24
2.5. Elaboration et mise en place d'un plan d'action.....	24
2.6. Implémentation du changement .....	26
2.7. Évaluation du changement mis en place .....	26
2.8. Clôture du Change Control.....	27
3. De la théorie à la pratique .....	27
PARTIE 2 : L'importance de l'évaluation du risque au sein de l'industrie pharmaceutique ....	29
I. Introduction.....	29
1. Définition du « Risque » et du « Danger » .....	29
2. Définition de l'évaluation et de l'analyse du risque .....	29
3. Les objectifs de la gestion du risque.....	29
II. Les référentiels .....	30
1. Organisation Internationale de Normalisation .....	30
1.1. Définition et Objectifs .....	30

1.2.	ISO 9001 – Systèmes de management de la qualité.....	30
1.3.	ISO 31000 : 2009 « Management du risque – Principe et ligne directrice » .....	32
2.	Les Bonnes Pratiques de Fabrication.....	33
3.	ICH Q9 : Quality Risk Management .....	34
3.1.	Introduction et Principes.....	34
3.2.	Les outils qualités permettant d'identifier le risque.....	36
3.3.	Les outils de management du risque Qualité .....	39
III.	Le management du risque au sein de l'industrie pharmaceutique (30) .....	46
1.	Initiation des activités QRM .....	47
2.	Évaluation du risque .....	47
3.	Maitrise du risque.....	47
4.	Communiquer sur les risques .....	48
5.	Revue du risque .....	48
6.	De la théorie à la pratique .....	49
	PARTIE 3 : Création et implémentation d'une Checklist basée sur les FMECA .....	51
I.	L'origine du projet .....	51
1.	Les écarts relevés par les Autorités de santé .....	51
2.	Besoins et attentes des collaborateurs .....	52
3.	Process confirmation non concluant.....	52
II.	Déroulement du projet .....	52
1.	Sélection du process pilote.....	52
2.	Création d'une équipe d'expert .....	53
3.	Analyse des FMECA et immersion au sein du process .....	53
4.	Développement de l'outil.....	53
4.1.	Le besoin.....	54
4.2.	La création .....	54
4.3.	Le teste .....	56
5.	Implémentation de l'outil.....	57
5.1.	Accessibilité de la Checklist.....	57
5.2.	Communication sur la Checklist .....	57
6.	Suivi de l'utilisation de l'outil .....	58
III.	Discussions.....	58
1.	Les limites et difficultés du projet .....	58
2.	Les réussites du projet.....	58
	CONCLUSION .....	60
	BIBLIOGRAPHIE.....	61



## Liste des Figures

Figure 1- Principales caractéristiques du modèle de l'ICH Q10 « Système Qualité Pharmaceutique » .....	16
Figure 2- Connexion entre les processus de « Knowledge Management » et de « Change Management » .....	18
Figure 3- Changements nécessitant un Change Control ou une documentation.....	20
Figure 4- Flux d'un Change Control.....	21
Figure 5- Comment aborder une évaluation des risques nécessaire .....	24
Figure 6- Part des écarts aux BPF en rapport avec les Change Control lors des inspections MHRA de 2018 et 2019 .....	27
Figure 7- Représentation de la structure de la norme ISO 9001 :2015 dans le cycle PDCA....	31
Figure 8- Principe, cadre organisationnel et processus. ....	33
Figure 9- Vue d'ensemble du processus de management du risque selon l'ICH Q9 .....	35
Figure 10- Diagramme d'Ishikawa.....	37
Figure 11- Représentation schématique d'un diagramme de Pareto .....	39
Figure 12- Représentation d'une FMECA.....	40
Figure 13- Exemple d'arbre de défaillance .....	42
Figure 14- Les 12 étapes de l'HACCP.....	44
Figure 15- Résumé des étapes de management du risque qualité .....	46
Figure 16- Part des écarts aux BPF en rapport avec la gestion du risque lors des inspections MHRA de 2018 et 2019 .....	49
Figure 17- Part des écarts aux BPF en rapport avec les Change Control et la gestion du risque lors des inspections MHRA de 2018 et 2019 .....	51
Figure 18- Représentation graphique du process.....	54
Figure 19- Checklist spécifique d'un process : partie impact potentiel produit et patient .....	55
Figure 20- Checklist spécifique d'un process : partie impact potentiel sur la validation .....	55
Figure 21- Checklist spécifique d'un process : partie impact potentiel sur la DI, l'ATR et le QRM .....	56
Figure 22- Arborescence de la Checklist Excel .....	56

## Liste des Tableaux

Tableau I - Application du système de gestion des changements tout au long du cycle de vie du produit.....	19
Tableau II- Les 6 questions QQQQCP .....	38
Tableau III- Exemple d'échelle pour l'évaluation de l'occurrence .....	40
Tableau IV- Exemple d'échelle pour l'évaluation de la gravité.....	41
Tableau V- Exemple d'échelle pour l'évaluation de la détectabilité .....	41
Tableau VI- Exemple de cotation RPN.....	41
Tableau VII- Légende du code couleur du tableau VI .....	42

## Liste des Abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
5M	Matière, Matériel, Main d'œuvre, Milieu, Méthode
AMDEC	Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
APR	Analyse Préliminaire des Risques
APS	Aseptic Production Simulation
AQ	Assurance Qualité
ATR	Audit Trail
BPF	Bonne Pratique de Fabrication
CAPA	Action Corrective et Action Préventive
CCP	Points de Contrôle Critiques
CQA	Critical Quality Attribut
DI	Data Integrity
EFPIA	Fédération Européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques
EHS	Environnement, Health, Security
EMA	European Medicines Agency ou Agence Européenne du Médicament
FDA	Food and Drug Administration
FIIM	Fédération Internationale de l'industrie du Médicament
FMECA	Failure Mode, Effects and Criticality Analysis
FTA	Fault Tree Analysis ou Arbre de Défaillances
GMP	Good Manufacturing Practices
HACCP	Hazard Analysis and critical Control Points ou Analyse des risques et maîtrise des points critiques
HAZOP	Hazard and Operability study
ICDRA	Conférence des autorités de réglementation des médicaments
ICH	International Council for Harmonisation ou Conférence Internationale pour l'Harmonisation
ISO	International Organization for Standardization
IT	Information Technology
LD	Ligne Directrice
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
OHS	Occupational Health and Safety
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PDCA	Plan, Do, Check, Act
PHA	Preliminary Hazard Analysis
PQR	Product Quality Review
QQOQCP	Qui, Quoi, Où, Quand, Comment, Pourquoi
QRM	Quality Risk Management
RA	Regulatory Affairs
RPN	Risk Priority Number
SMQ	Système de Management de la Qualité
SQP	Système de Qualité Pharmaceutique

## INTRODUCTION

En France, pour être commercialisé (1), tout médicament fabriqué industriellement doit faire l'objet d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Cette AMM est délivrée par les autorités compétentes européennes (European Medicines Agency : EMA) ou nationales (en France l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé : ANSM) et permet de démontrer que le médicament répond non seulement à la réglementation en vigueur mais également aux attentes en termes de qualité, d'efficacité et de sécurité pour les patients.

Cependant, au cours du cycle de vie du médicament, des changements dans le processus de fabrication peuvent intervenir et affecter la qualité du médicament et/ou la sécurité du patient. C'est pourquoi, les différentes autorités compétentes apportent une attention particulière lors de leurs inspections sur la maîtrise de ces changements.

Cette maîtrise, d'après les différents textes réglementaires, doit être rigoureusement documentée et une évaluation des risques qui peut être engendrer le changement doit être réalisée pour favoriser la fabrication de produits d'une qualité optimale afin de garantir la sécurité des patients et l'efficacité des produits.

Cette thèse est basée sur les publications des écarts aux BPF de 2018 et 2019 de la MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency), qui sont représentatifs des écarts relevés par les autres autorités de santé européen car jusqu'au 31 décembre 2020 la MHRA suivait les directives européennes (EMA) en termes de réglementation. Parmi les publications portant sur le rapport entre les écarts observés lors des inspections et les chapitres des BPF, il sera apporté une attention particulière, à celles portant sur les écarts en rapport avec le Change Control et l'évaluation du risque.

La première partie de cette thèse aborde les exigences réglementaires en termes de management du changement. Puis la seconde partie celles en rapport avec l'évaluation du risque. Enfin la troisième partie propose l'élaboration et la mise en place d'un outil basé sur les FMECA afin d'améliorer la robustesse de l'évaluation des risques lors de Change Control.

# PARTIE 1 : Gestion des changements au sein de l'industrie pharmaceutique

## I. Introduction

### 1. Définitions du changement

Le dictionnaire Larousse (7) définit le changement comme une « action, fait de changer, de modifier quelque chose, passage d'un état à un autre », il est aussi caractérisé comme l'« état de ce qui évolue, se modifie » (8).

L'industrie pharmaceutique définit le changement comme « toute modification temporaire ou définitive pouvant affecter une matière première, un composant du produit, un équipement, l'environnement ou une méthode de production, un flux logistique ou tout autre modification impactant potentiellement la qualité du produit, la sécurité du patient, la validité d'un équipement ou d'un process et/ou un élément soumis à une autorité compétente de santé » (9).

### 2. Pourquoi réaliser des Change Control ?

La fabrication des médicaments doit répondre aux exigences des autorités de santé en termes de qualité du produit, de sécurité d'utilisation pour le patient et d'efficacité thérapeutique.

La qualité d'un produit est garantie par la compliance entre l'industriel et les textes réglementaires. Ces textes réglementaires sont cependant en perpétuelle évolution et amélioration, ce qui force l'industrie pharmaceutique à être en perpétuel changement afin de rester en compliance avec la réglementation.

De plus l'industrie pharmaceutique est en constante recherche de performance, de productivité et d'amélioration continue, ce qui entraîne la mise en œuvre de changements qui doivent être contrôlés.

Maîtriser et documenter l'ensemble de ces changements permet de garantir aux autorités compétentes que le processus est toujours sous contrôle.

## II. Référentiels de gestion du changement

### 1. Les Bonnes Pratiques de Fabrication

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) françaises (9) ou les Good Manufacturing Practices (GMP) (2) au niveau européen, constituent des référentiels réglementaires opposables, applicables aux industries pharmaceutiques. Ils définissent les attentes des autorités de santé en termes de fabrication des médicaments à usage humain.

L'OMS (12) définit les bonnes pratiques de fabrication (BPF) comme étant « un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché ».

Au sein des BPF, le principe de gestion du changement est pleinement intégré, et constitue un processus garantissant le respect des exigences en termes de qualité, sécurité et efficacité d'un médicament.

Au sein du Chapitre I : Système Qualité Pharmaceutique (13) des BPF il est stipulé qu'« Un système qualité pharmaceutique approprié pour la fabrication de médicament doit garantir que :

- des dispositions sont en place pour l'évaluation prospective des changements planifiés et leur approbation avant mise en œuvre, en tenant compte de la notification et de l'approbation réglementaire quand elles sont nécessaires ;
- après la mise en œuvre de tout changement, une évaluation est entreprise pour confirmer que les objectifs de qualité ont été atteints et qu'il n'y a pas eu d'impact délétère fortuit sur la qualité du produit ; »

Ici les BPF intègrent la notion de Système de Management de la Qualité (SMQ) qui est défini et expliqué à travers ISO 9001 et l'ISO 31000 (5).

Puis la Partie III Annexe 2 : Gestion du Changement / Maîtrise du Changement (10) des BPF stipule qu'il faut :

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

La Partie III Annexe 2 des BPF montre que pour bien maîtriser le changement, il est essentiel d'évaluer le risque inhérent à celui-ci. Cette évaluation du risque est décrite au sein de l'ICH Q9 qui sera abordé dans la partie 2 de cette thèse.

L'Annexe 15 « Qualification et Validation » : Contrôle des Changements (11) des BPF quant à elle stipule que « Le contrôle des changements constitue une partie importante de la gestion des connaissances et doit être traité au sein du système qualité pharmaceutique ».

Elle poursuit en précisant que « **des procédures écrites doivent être en place pour décrire les mesures à prendre en cas de changement** planifié pour une matière première, un composant du produit, un procédé, un équipement, des locaux, une gamme de produits, une méthode de production ou d'analyse, une taille de lot, un espace de conception, ou tout autre changement au cours du cycle de vie **susceptible d'affecter la qualité ou la reproductibilité du produit** » et que « en cas d'utilisation d'un espace de conception, l'incidence des changements apportés à l'espace de conception doit être considérée par rapport à celui défini dans l'autorisation de mise sur le marché, et **la nécessité de mesures réglementaires doit être évaluée** ».

Il est aussi précisé que « la **gestion du risque qualité doit être utilisée pour évaluer les changements** planifiés afin de déterminer l'incidence potentielle sur la qualité du produit, le système qualité pharmaceutique, la documentation, la validation, le statut réglementaire, l'étalonnage, l'entretien et sur tout autre système **afin d'éviter toute conséquence involontaire** et planifier la nécessité de validation, vérification ou nouvelle qualification du procédé » et que « les **changements** doivent être **autorisés et approuvés** par les **personnes responsables ou le personnel compétent** en la matière conformément au système qualité pharmaceutique ».

Ces différentes parties des BPF montrent que les Change Control doivent s'inscrire dans le SMQ afin de garantir un produit sûr et de qualité pour les patients.

## 2. Conférence Internationale sur l'Harmonisation : ICH Q10

### 2.1. Définition et principe de l'ICH (3)

L'harmonisation des exigences réglementaires a été initiée par l'Europe, dans les années 1980. Le succès obtenu en Europe a démontré que l'harmonisation était réalisable, ce qui a permis l'ouverture de discussions entre l'Europe, le Japon et les États-Unis sur les possibilités d'harmonisation.

C'est toutefois lors de la Conférence des autorités de réglementation des médicaments (ICDRA) de l'OMS, à Paris, en 1989, que des plans d'action spécifiques ont commencé à se concrétiser. Peu après, les autorités ont pris contact avec la Fédération internationale de l'industrie du médicament (FIIM) pour discuter d'une initiative conjointe des autorités réglementaires et de l'industrie pharmaceutique sur une harmonisation internationale.

La naissance de la Conférence Internationale sur l'Harmonisation (ICH) a eu lieu lors d'une réunion en avril 1990, organisée par l'EFPIA à Bruxelles, réunissant des représentants des agences de régulation et des associations industrielles d'Europe, du Japon et des États-Unis.

Lors de la première réunion du comité directeur de l'ICH, les termes de référence ont été approuvés et il a été décidé que les sujets sélectionnés pour l'harmonisation seraient divisés sur les critères de base de l'approbation et de l'autorisation de nouveaux médicaments qui sont :

- Quality Guidelines (Exigences de Qualité)
- Safety Guidelines (Exigences de Sécurité)
- Efficacy Guidelines (Exigences d'Efficacité)

Depuis l'ICH a mis en place une série de guides ou lignes directrices sur différents sujets (guidelines). Ceux consacrés à la qualité sont porteurs de la lettre Q (ICH Q7, Q8, Q9, Q10, Q11 ET Q12).

## 2.2. Principe de l'ICH Q10

L'ICH Q10 (14) décrit un modèle de système qualité pharmaceutique pouvant être appliqué à l'ensemble du cycle de vie d'un produit. Il va donc au-delà des exigences actuelles des BPF qui, à l'exception de la fabrication des médicaments expérimentaux à usage humain, ne s'appliquent pas au stade de développement d'un produit. Au moment de la mise en œuvre européenne de l'ICH Q10, il a également été reconnu nécessaire une mise à jour des chapitres 1, 2 et 7 du guide des BPF, afin de les harmoniser d'un point de vue terminologique et conceptuel.

Les exigences BPF, la directive ICH Q7 ainsi que les normes ISO dédiées au management des systèmes qualité constituent le fondement de l'ICH Q10. L'ICH Q10 s'étend au-delà des exigences BPF, en décrivant des éléments spécifiques du système qualité et les responsabilités de la direction.

La figure 1 illustre les principales caractéristiques du modèle de l'ICH Q10 « Système Qualité Pharmaceutique », qui constitue un modèle harmonisé et global du système qualité pharmaceutique applicable tout au long du cycle de vie d'un produit et destiné à être utilisé conjointement aux exigences BPF.

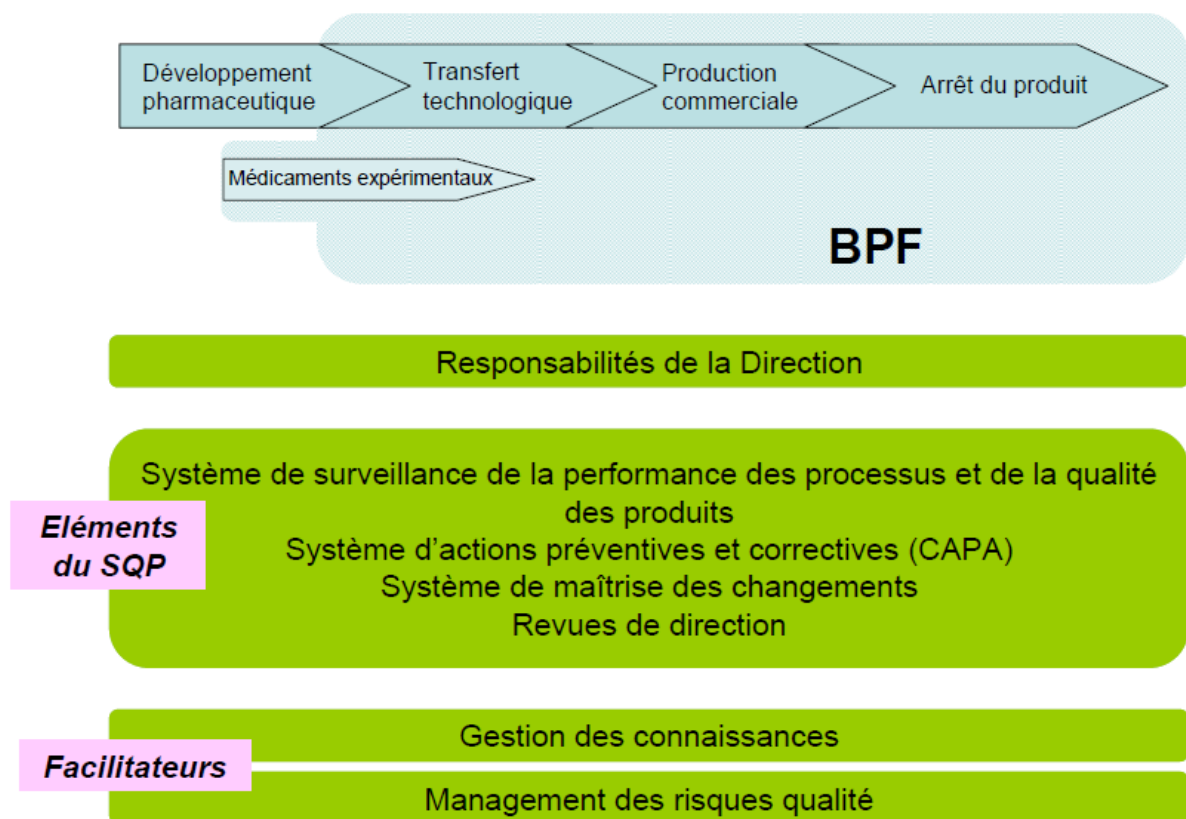


Figure 1- Principales caractéristiques du modèle de l'ICH Q10 « Système Qualité Pharmaceutique »



### 2.3. Objectifs de l'ICH Q10

Les 3 principaux objectifs de l'ICH Q10 (14) visent à compléter ou renforcer les exigences des BPF. Ces objectifs sont :

- « **Assurer la réalisation du produit** qui consiste à établir, installer puis maintenir un système capable d'assurer la mise à disposition de produits de qualité appropriée pour satisfaire aux besoins des patients, des professionnels de santé, des autorités réglementaires et des autres clients, externes ou internes.
- **Etablir et maintenir une phase de maîtrise** afin de développer et d'utiliser des systèmes efficaces de surveillance et de contrôle de la performance du procédé et de la qualité des produits, offrant ainsi l'assurance du maintien de la pertinence et des capacités des processus. La gestion des risques qualité peut être utile à la définition des systèmes de contrôle et de surveillance.
- **Faciliter l'amélioration continue** afin d'identifier et de mettre en œuvre les améliorations appropriées sur le procédé et la qualité du produit, de réduire les variabilités, de renforcer les innovations et le système qualité pharmaceutique. Et ce, afin d'augmenter la capacité à satisfaire constamment les besoins de qualité. La gestion des risques qualité peut être utile pour identifier et hiérarchiser les secteurs d'amélioration continue ».

### 2.4. ICH Q10 et Maîtrise des Changements

Tout au long du cycle de vie (14) d'un produit, les entreprises sont encouragées à évaluer les opportunités d'approches innovantes pour l'amélioration de la qualité des produits. Les différentes améliorations apportées tout au long du cycle de vie d'un produit doivent s'incorporer dans un processus de management du changement.

La figure 2 ci-après illustre les connexions entre le « Change Management Process » ou processus de management du changement et le « Knowledge Management » ou gestion de la connaissance qui décrit les systèmes qui facilitent la création et le maintien d'un état de contrôle de la performance des processus et de la qualité des produits.

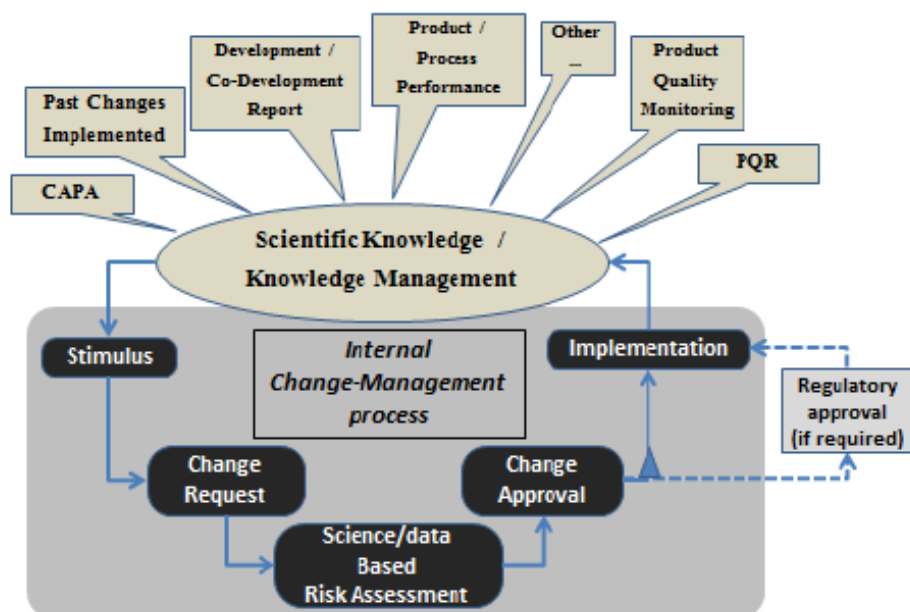


Figure 2- Connexion entre les processus de « Knowledge Management » et de « Change Management »

Pour assurer l'innovation et l'amélioration continue, l'ICH Q10 décrit 4 éléments requis en partie par les BPF :

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

Le système de maîtrise des changements (14) doit « fournir un haut niveau d'assurance quant à l'absence de conséquences inattendues du fait des changements » et est défini comme « une approche systématique pour proposer, évaluer, approuver, mettre en œuvre et réviser les changements »

Ce système doit inclure les éléments suivants (14), et ce de manière appropriée en fonction de l'étape du cycle de vie du produit :

- « **La gestion du risque qualité** doit être utilisée pour évaluer les changements proposés. Le niveau d'effort à fournir ainsi que les formalités de l'évaluation doivent être en rapport avec le niveau du risque ;
- **Les changements proposés doivent être évalués en fonction de l'AMM**, doivent prendre en considération l'espace de conception ainsi que la compréhension du procédé et du produit. La nécessité ou non d'un dépôt de variations d'AMM ou d'une demande d'autorisation de modification technique auprès des autorités compétentes doit être évaluée en application des exigences régionales. A noter que, selon l'ICH Q8 et d'un point de vue des exigences réglementaires, des opérations menées au sein d'un espace de conception existant ne sont pas considérées comme étant un changement. Cependant, d'un point de vue du système qualité pharmaceutique, l'ensemble des changements doit être évalué au sein du système de maîtrise des changements de l'entreprise ;

- **Les changements proposés doivent être évalués par une équipe d'experts**, regroupant les expertises et connaissances de tous les secteurs pertinents (par exemple, le développement pharmaceutique, la production, l'assurance qualité, les affaires médicales et réglementaires), afin de s'assurer qu'ils sont techniquement justifiés. Les critères d'évaluation prospective d'un changement proposé doivent être définis.
- **Une évaluation du changement doit être faite dès sa mise en œuvre** et ce, afin de s'assurer que les objectifs attendus sont atteints et qu'il n'existe pas d'impact délétère sur la qualité du produit ».

Le tableau I résume l'application du système de gestion des changements en fonction du moment où l'on se trouve durant le cycle de vie du produit :

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

Tableau I - Application du système de gestion des changements tout au long du cycle de vie du produit

### III. La gestion du changement au sein de l'industrie pharmaceutique

#### 1. Contexte d'un changement

Les changements (15) peuvent apparaître tout au long du cycle de vie d'un produit et peuvent provenir de l'innovation, l'amélioration continue, les résultats obtenus par la surveillance de la performance du procédé et la qualité du produit ainsi que lors de CAPA.

La planification (15), l'approbation, l'exécution et l'évaluation des changements permettent d'améliorer les produits et les systèmes ainsi que d'effectuer les corrections et préventions nécessaires.

Tous les changements effectués au sein des processus réglementés liés aux soins de santé doivent être contrôlés. Cependant, le niveau et la formalité de la maîtrise des changements dépend de l'impact potentiel que le changement a sur les éléments suivants :

- La qualité du produit
- La sécurité du patient
- L'état validé
- La documentation réglementaire soumise aux autorités

La figure 3 représente le flux des changements nécessitant d'être maîtrisés ou documentés.

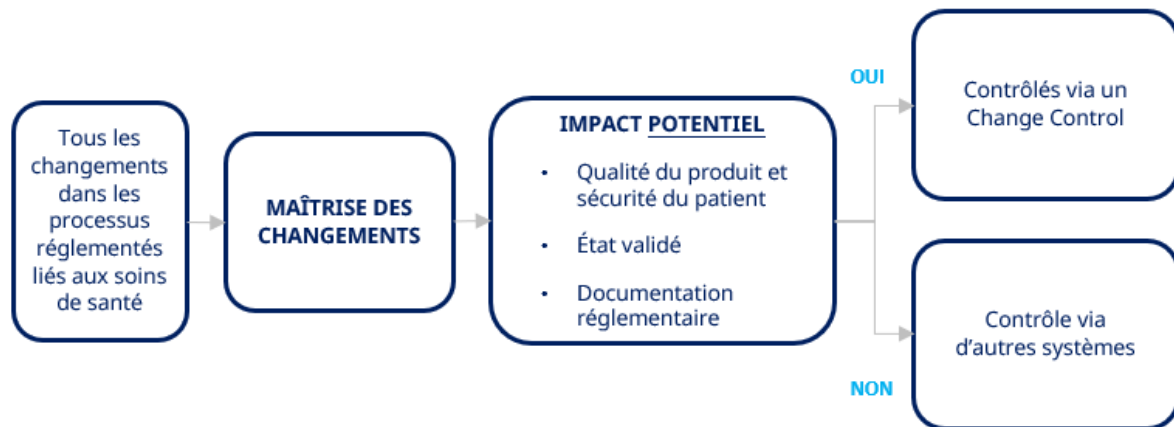


Figure 3- Changements nécessitant un Change Control ou une documentation

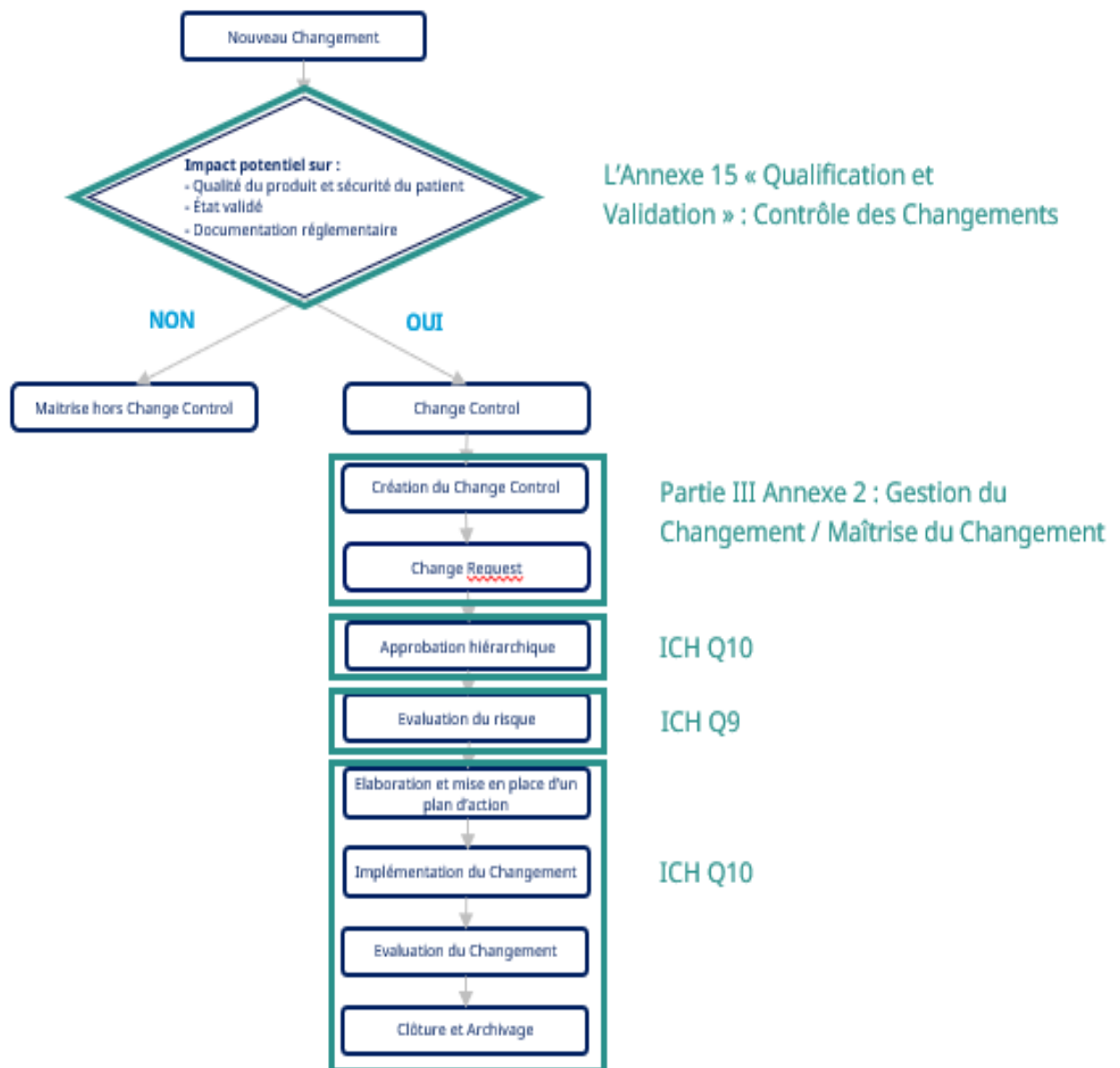
Ici le mot « potentiel » est essentiel dans l'approche des Change Control et signifie :

- Quelque chose qui peut se produire si les conditions nécessaires sont réunies
- Quelque chose qui pourrait devenir réel

Un impact potentiel est donc un impact qui pourrait exister et qui pourrait avoir une conséquence réelle sur les processus, les produits et les patients.

## 2. Etapes de réalisation d'un Change Control

La figure 4 représente le flux d'un Change Control et les éléments réglementaires suivis par chaque étape :



*Figure 4- Flux d'un Change Control*

## 2.1. Création du Change Control

Lorsqu'un nouveau changement est à mettre en place dans un service, un responsable du changement et un approbateur AQ sont désignés.

Le responsable du changement devra :

- décider comment documenter le changement, conformément aux procédures en vigueur.
- assurer que tous les changements sont considérés par rapport à l'impact sur la libération des produits.
- organiser des groupes de réflexion et communiquer avec les différents interlocuteurs
- réaliser la demande de changement, c'est-à-dire :
  - o préparer et planifier le changement.
  - o assurer une évaluation de l'impact et du risque, si nécessaire.
  - o gérer l'exécution du changement en vue d'une finalisation dans les délais.
  - o évaluer le changement réalisé en fonction des critères définis.
- assurer que le changement maintient le process en conformité avec les procédures en vigueur

L'approbateur AQ devra :

- assurer que le changement est bien compris et être partie prenante pour déterminer quand et si un changement peut être réalisé.
- vérifier la conformité avec les procédures en vigueur lors de l'approbation des changements.
- approuver l'évaluation des changements.
- approuver la finalisation de l'exécution et clôturer le changement.

## 2.2. Constitution du dossier de demande de changement ou Change Request

### (1) Décrire le changement

En premier lieu, le responsable du changement doit donner un titre bref, spécifique et significatif au changement.

Puis il sélectionnera l'approbateur AQ, le département responsable du changement et le processus où le changement sera appliqué.

Et pour finir il décrira le changement en décrivant l'état actuel et l'état futur souhaité après la réalisation du changement, puis rédigera un rationnel pour le changement, qui doit pouvoir être compris même plusieurs années après la clôture du Change Control.

## (2) Effectuer une évaluation d'impact (impact assessment)

L'évaluation d'impact permet d'appuyer la décision d'exécuter le changement et de débiter une réflexion sur les potentiels impacts négatifs qu'aurait la mise en œuvre du changement sur :

- la qualité du produit ou la sécurité du patient ;
- l'état validé des entités et des processus ;
- les affaires réglementaires. En effet les potentiels impacts négatifs pourraient entraîner une déclaration aux autorités réglementaires et aux organismes notifiés devant être informés.

Lors de cette évaluation d'impact on peut :

- définir les entités potentiellement impactées par le changement (produits, installations, équipements, systèmes informatiques, département)
- indiquer l'impact potentiel sur la documentation et la formation
- indiquer l'impact potentiel sur la libération d'un produit
- indiquer l'impact potentiel sur la libération ou l'utilisation des installations/équipements après la mise en œuvre du changement :
  - o détermination de la nécessité d'une validation ou d'une qualification
  - o description des actions pouvant mettre les installations ou les équipements hors service.
  - o description des actions à mettre en place pour pouvoir utiliser les installations ou l'équipement
- indiquer l'impact potentiel OHS/EHS

Lorsque l'évaluation d'impact sera terminée, il faudra :

- indiquer l'impact potentiel sur la qualité du produit et la sécurité du patient.
- indiquer l'impact potentiel sur l'état validé, déterminer si une validation/qualification est nécessaire et quelles activités de validation potentielles sont impactées par le changement.
- indiquer l'impact potentiel sur la documentation réglementaire soumise aux autorités.

Si dans tous ces cas il n'y a aucun impact potentiel, il faudra l'indiquer et le justifier.

### 2.3. Approbation hiérarchique

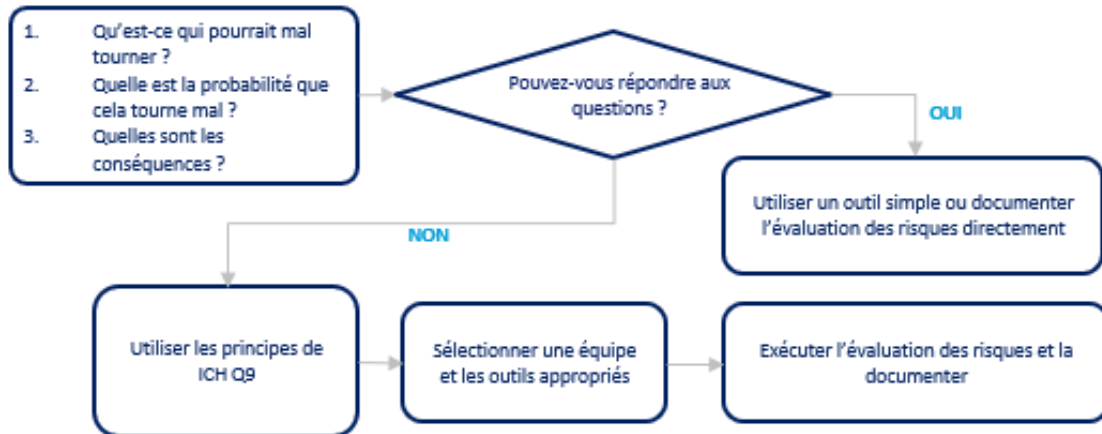
Une fois le dossier de demande de changement réalisé, il est soumis à un comité d'approbation pluridisciplinaire qui évalue la demande et vérifie sa conformité globale

Si l'ensemble des éléments du dossier est conforme aux exigences de l'entreprise alors le comité approuvera la demande de changement en vue de son exécution. Sinon cette demande est renvoyée au responsable du changement, afin qu'il revoit et améliore la demande de changement.

## 2.4. Evaluation du risque

Une fois la demande de changement approuvée, il faut s'assurer que les risques liés à la mise en œuvre du changement sont évalués. L'objectif est d'identifier, comprendre et gérer les risques afin de s'assurer que seuls les changements n'introduisant aucun risque incontrôlable dans les processus et les produits sont effectués.

La figure 5 représente le flux permettant d'aborder la réalisation d'une évaluation du risque.



*Figure 5- Comment aborder une évaluation des risques nécessaire*

Cette sous partie sera plus largement décrite dans la Partie 2.

## 2.5. Elaboration et mise en place d'un plan d'action

L'objectif est de préparer un plan d'action incluant les activités nécessaires pour gérer l'exécution du changement.

Au moment de préparer le plan d'action, il faut prendre en compte que :

- toutes les activités bloquantes décrites dans le plan d'action doivent être terminées avant que le Change Control puisse être considéré comme exécuté et transféré à la phase d'évaluation.
- s'il y a un « impact sur la libération du produit » et/ou un « impact sur la libération de l'installation/de l'équipement destiné à être utilisé », l'état validé doit être à nouveau établi avant que les produits concernés puissent être libérés et avant que les installations et les équipements puissent être libérés pour une utilisation normale.
- les activités visant à ramener les risques identifiés à un niveau acceptable peuvent être documentées pendant l'exécution.
- l'implémentation n'est terminée qu'à la date à laquelle le Change Control entre dans la phase d'évaluation.

Le plan d'action doit contenir la liste des activités nécessaires pour mettre le changement en place et qu'il fonctionne comme prévu, c'est-à-dire qu'on arrive à l'état souhaité une fois l'exécution terminée.



La description des actions est nécessaire pour implémenter le changement. Le plan d'action doit :

- s'assurer que le changement est exécuté comme prévu, en atténuant ou éliminant les risques potentiels
- s'assurer qu'aucun impact négatif involontaire sur la qualité du produit, la sécurité du patient, l'état validé ou la documentation réglementaire ne soit introduit en exécutant le changement.
- s'assurer que les risques identifiés sont atténués ou éliminés et que cela est documenté
- si le changement a un impact sur la libération du produit, penser au délai d'exécution, car la libération du produit ne sera pas possible avant que l'exécution soit terminée
- si le changement a un impact sur la libération des installations/équipements à utiliser, identifier quelles activités sont nécessaires pour assurer le contrôle de l'utilisation des installations ou équipements impactés
- si le changement a un impact réglementaire, tenir compte des documents réglementaires impactés
- si le changement a un impact sur l'autorisation de fabrication ou s'il doit être signalé à un organisme notifié, s'assurer que le délai d'exécution tienne compte de toutes les approbations nécessaires des autorités.

Tous les Change Control doivent être évalués après l'exécution du changement pour s'assurer que ce dernier est implémenté comme prévu. L'évaluation de tous les changements exécutés est une exigence réglementaire selon le Chapitre I : Système Qualité Pharmaceutique (13) des BPF.

Le plan d'action doit prendre en compte la définition des critères d'évaluation qui permettront de considérer que l'exécution du Change Control est terminée et qu'il peut passer à la phase d'évaluation.

Le fait de définir les critères pour évaluer la mise en œuvre du changement permet une évaluation correcte, et permet de déterminer :

- si le changement est mis en place comme prévu
- si un impact négatif sur la qualité du produit, la sécurité du patient, l'état validé ou la documentation réglementaire aurait pu être introduit en mettant en œuvre le changement
- l'impact potentiel général du changement, y compris les risques potentiels non identifiés
- comment identifier les risques résiduels potentiels
- toute évaluation des risques (processus, produit, équipement ou installation) qui doit être mise à jour après la mise en œuvre du changement.
- les changements ayant un impact sur la qualité des API et/ou des produits
- la deadline pour réaliser l'évaluation

Tout au long du cycle de vie d'un Change Control, c'est-à-dire jusqu'à son approbation, il est possible de demander la contribution de différents secteurs et fonctions afin d'apporter un soutien scientifique, d'assurer une évaluation correcte de l'impact et des risques, et de créer un plan d'exécution solide. La pluridisciplinarité des avis lors d'un Change Control favorise une meilleure connaissance du changement et de son potentiel impact sur le système, les produits et au final les patients.

## 2.6. Implémentation du changement

Lorsque l'évaluation du risque et le plan d'action du Change Control sont finalisés, l'implémentation du changement peut commencer.

C'est le responsable du changement qui est globalement responsable de la gestion de l'exécution du changement. Il doit s'assurer que les activités planifiées sont exécutées conformément au plan d'action.

Puis il envoie le Change Control à l'approbateur AQ afin qu'il confirme que l'exécution a été effectuée conformément au plan d'action et que la documentation nécessaire est mentionnée ou jointe. Si l'ensemble de ces vérifications est conforme, il peut approuver le Change Control et le signer.

## 2.7. Évaluation du changement mis en place

D'après les BPF « Après mise en œuvre, une évaluation de l'efficacité du changement doit, le cas échéant, être effectuée pour confirmer la réussite dudit changement ».

Après l'évaluation du changement, le responsable du changement doit la documenter et y inclure toute référence nécessaire aux documents supportant l'évaluation puis transmettre l'ensemble de ces documents à l'approbateur AQ, qui vérifie la conformité des informations transmises par le responsable du changement, effectue une conclusion et approuve l'évaluation du changement en appliquant sa signature.

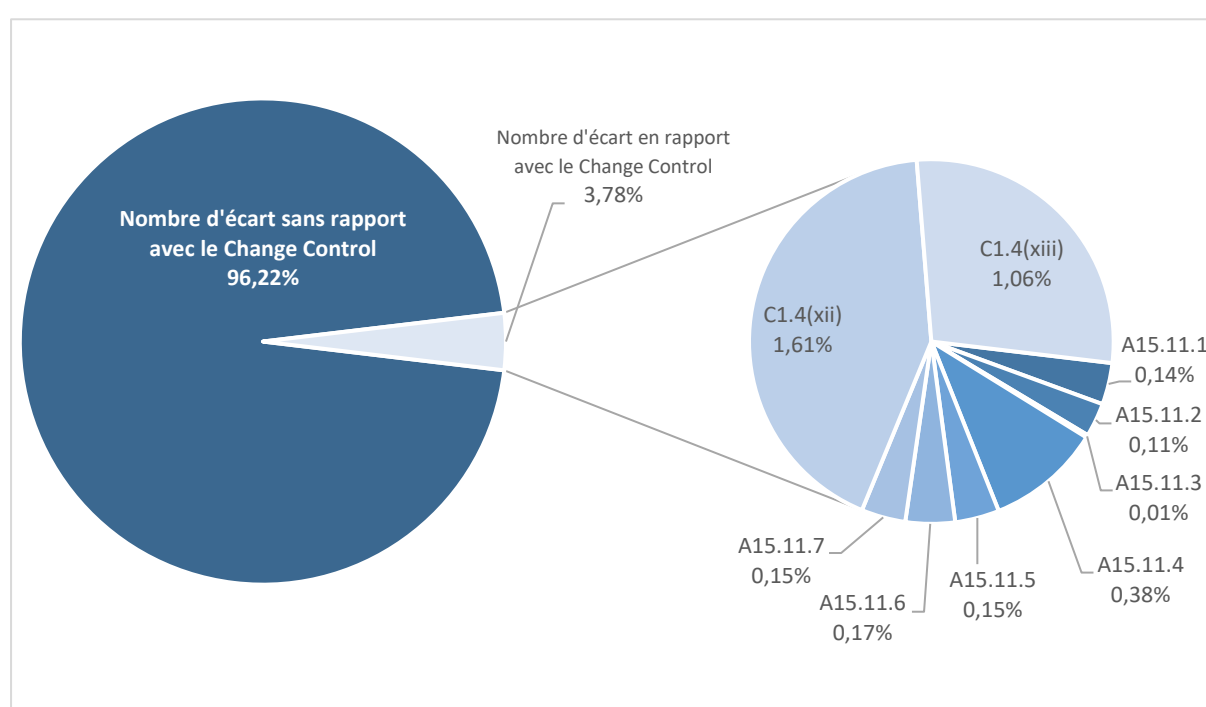
## 2.8. Clôture du Change Control

Un Change Control est clôturé lorsque l'approbateur AQ approuve l'évaluation, c'est-à-dire que toutes des actions sont réalisées et clôturées et que l'ensemble de la documentation est conforme et jointe au Change Control.

Une fois clôturé le Change Control doit être archivé.

## 3. De la théorie à la pratique

Le Change Control est un sujet fréquemment contrôlé lors des inspections des autorités de santé, et est source de nombreux écarts aux BPF comme le montre la figure 6, qui représente la part des écarts aux Chapitres des BPF abordant le Change Control (C1 : Chapitre 1 et A15 : Annexe 15) par rapport à la part des écarts aux Chapitres des BPF n'abordant pas le Change Control lors des inspections MHRA de 2018 et 2019 (31).



**Figure 6- Part des écarts aux BPF en rapport avec les Change Control lors des inspections MHRA de 2018 et 2019**

Voici les écarts concernant les Change Control les plus fréquemment relevés lors des différentes inspections de la MHRA entre 2018 et 2019 (31) :

- La description de la nature du changement et des actions à mener est insuffisante.
- Aucune évaluation de l'efficacité des actions mises en place lors d'un Change Control n'a été réalisée.
- Les changements ont été mis en œuvre en dehors de la procédure de Change Control de l'entreprise.
- Les évaluations du risque engendrées par le changement n'étaient pas robustes.

- Aucune classification ni différenciation entre les Change Control nécessitant une évaluation du risque et/ou une évaluation des affaires réglementaires et ceux n'en nécessitant pas.
- Il n'existe aucune exigence documentaire concernant l'obligation d'évaluer l'efficacité du changement.
- Aucun Change Control n'a été ouvert ou documenté lors de la réalisation d'un changement.

Le Change Control représente environ 4% des écarts aux BPF relevés par les autorités de santé entre 2018 et 2019, ce qui est pour les entreprises pharmaceutiques un indicateur d'axe de travail, car chaque entreprise pharmaceutique est régulièrement inspectée, et l'objectif principal lors de ces inspections et de n'avoir aucun écart aux BPF.

De plus les nombreux manquements aux flux d'un Change Control, décrits précédemment, montrent que mettre en place un système de Change Control performant est difficile pour les entreprises pharmaceutiques.

Notamment en ce qui concerne :

- le fait de savoir s'il faut gérer le changement au sein d'un Change Control ou par un autre moyen car le changement n'impact pas de données, dites critiques.
- la constitution du dossier de changement c'est-à-dire définir de manière précise le cadre du changement et les potentiels impacts sur la qualité du produit, la sécurité des patients, l'état validé ou les affaires réglementaires.
- l'évaluation du risque engendré par le changement. En effet, cette évaluation est souvent un point de fragilité lors de la rédaction d'un Change Control car l'ensemble des risques est rarement évalué.
- l'évaluation du changement, souvent une fois mis en place, ne prend en compte ni l'efficacité du changement, ni les potentiels anomalies engendrées par le changement.

L'ensemble de ces points montre le travail qu'il reste à réaliser aux entreprises pharmaceutiques pour maîtriser au mieux leurs changements.

## PARTIE 2 : L'importance de l'évaluation du risque au sein de l'industrie pharmaceutique

### I. Introduction

#### 1. Définition du « Risque » et du « Danger »

Le dictionnaire Larousse (17) définit le **risque** comme la « *possibilité, **probabilité** d'un fait, d'un événement considéré comme un mal ou un **dommage** » mais aussi comme un « **Danger**, inconvénient plus ou moins **probable** auquel on est exposé » et le **danger** comme « *ce qui constitue une menace, un **risque** pour quelqu'un, quelque chose* ».*

A travers les deux définitions trois notions sont étroitement liées : le danger, le risque et la probabilité.

De plus, dans la définition du danger, il y a la notion de « cible », qui correspond à ce qui est en contact avec le danger et qui fait que le risque se matérialise.

L'ICH Q9 (19) quant à lui définit le risque comme la « *combinaison de la **probabilité** d'apparition d'un dommage et de sa **gravité** » et fait rentrer la gravité comme notion supplémentaire.*

La notion de risque, résulte donc de la combinaison de la probabilité d'occurrence d'un dommage et la gravité de ce dommage.

#### 2. Définition de l'évaluation et de l'analyse du risque

Selon ICH Q9 « **L'évaluation du risque** compare le risque identifié et analysé à des critères de risque donnés » de plus lors d'« *une évaluation efficace des risques, la fiabilité des données est importante car elle détermine la qualité des résultats* » (19).

**L'analyse du risque** quant à elle est défini comme « *l'estimation du risque associé aux dangers identifiés* » (19).

#### 3. Les objectifs de la gestion du risque

La gestion du risque (19) consiste à identifier les dangers et à analyser les risques associés à l'exposition à ces dangers. La gestion du risque qualité commence par une description très précise de la situation, afin de bien définir le cadre dans lequel évoluer.

Lorsque le risque en question est bien défini, un outil de gestion du risque potentiel approprié et les types d'informations nécessaires à la résolution du problème lié à ce risque seront plus facilement identifiables.

Une fois que le risque est bien identifié et évalué, il faut le maîtriser, ce qui consiste à ramener le risque à un niveau acceptable préalablement défini (notion abordée partie 2.III.3.).

## II. Les référentiels

La notion de gestion des risques qualité est intégrée au sein de divers référentiels, qu'ils soient internationaux ou nationaux, opposables ou non, comme par exemple :

- Les normes ISO (International Organization for Standardization) (5).
- Les Bonnes Pratiques de Fabrication (9).
- Les ICH (Conférence internationale d'harmonisation) (3).

### 1. Organisation Internationale de Normalisation

#### 1.1. Définition et Objectifs

L'organisation internationale (5) de normalisation ou ISO (nom dérivé du grec isos, signifiant « égal » afin que quel que soit le pays, quelle que soit la langue, la forme abrégée du nom de l'organisation soit toujours L'ISO) est une organisation internationale non gouvernementale, indépendante, composée de 165 organismes nationaux de normalisation.

Sa mission principale est d'élaborer des normes, dans divers domaines industriels et commerciaux, afin de répondre à un besoin du marché. Ces normes permettent d'assurer que les produits et services sont sûrs, fiables et de bonne qualité afin d'apporter un gage de confiance aux clients de ces produits et/ou services.

L'ISO a publié plus de 23000 Normes internationales et publications associées, couvrant la quasi-totalité des secteurs, des technologies à la sécurité des denrées alimentaires, en passant par l'agriculture et la santé. Dans le domaine de la gestion des risques qualité, il existe deux normes ISO :

- ISO 9001 – Systèmes de management de la qualité (20)
- ISO 31000 – Management du risque (21)

#### 1.2. ISO 9001 – Systèmes de management de la qualité

ISO 9001 « Systèmes de management de la qualité » (20) est ce qu'on appelle une « norme générique », cela signifie qu'elle peut s'appliquer à n'importe quelle organisation, quelle que soit sa taille ou sa complexité. De plus, c'est la seule norme de la famille des ISO 9000, qui permet d'obtenir la certification.

La norme ISO 9001 « Systèmes de management de la qualité » spécifie les exigences relatives à la mise en place d'un système de management de la qualité (SMQ), efficace, afin d'améliorer les performances globales de l'entreprise et fournir une base solide pour assurer sa pérennité.

Les avantages premiers d'implémenter cette norme sont :

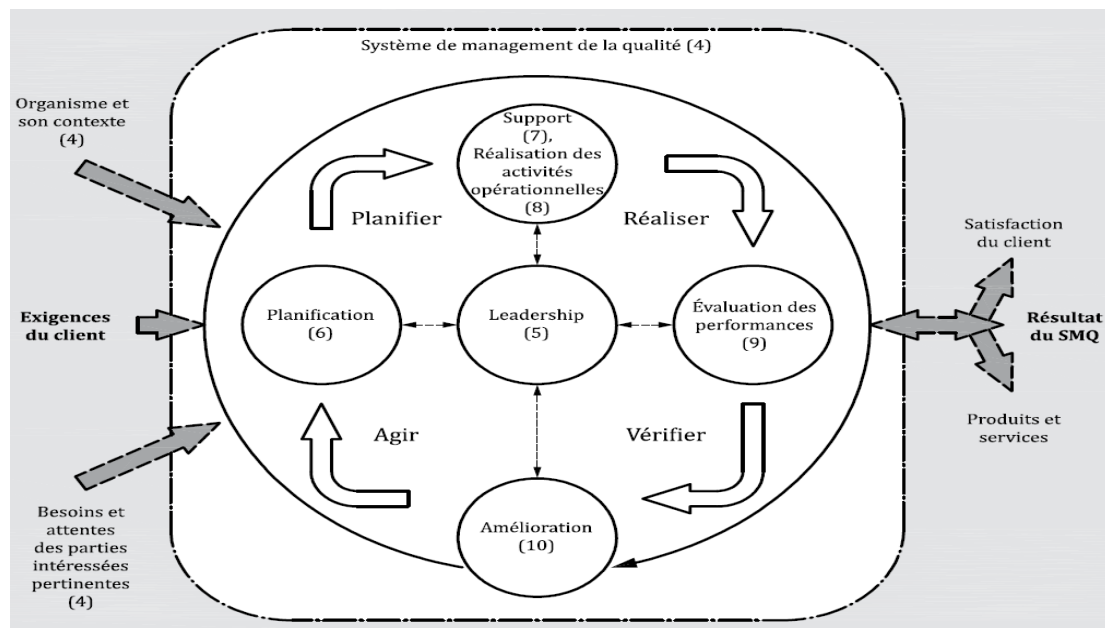
- l'aptitude à fournir en permanence des produits et des services conformes aux exigences du client, aux exigences légales et réglementaires applicables ;
- une plus grande opportunité d'amélioration de la satisfaction du client ;
- la prise en compte des risques et opportunités associés aux contextes et aux objectifs de l'organisme ;

- l'aptitude à démontrer la conformité aux exigences spécifiées du système de management de la qualité.

Cette norme emploie l'approche processus, qui intègre le cycle PDCA et l'approche par le risque.

(1) Le cycle PDCA (« Plan-Do-Check-Act ») illustré dans la figure 7

Le cycle PDCA (Plan-Do-Check-Act) ou « Roue de Deming » est un modèle d'amélioration continue qui comporte 4 étapes permettant à un organisme d'améliorer sans cesse la qualité d'un produit, d'un service, d'une organisation. La figure 7 représente la structure de la norme dans le cycle PDCA.



*Figure 7- Représentation de la structure de la norme ISO 9001 :2015 dans le cycle PDCA*

Les chiffres entre parenthèses représentent les chapitres de la norme ISO 9001.

Le cycle PDCA est composé de :

- **Planifier** pour « **Plan** » : établir les objectifs du système, ses processus ainsi que les ressources nécessaires pour fournir des résultats correspondant aux exigences et identifier et traiter les risques et opportunités
- **Réaliser** pour « **Do** » : mettre en œuvre ce qui a été planifié ;
- **Vérifier** pour « **Check** » : surveiller et (le cas échéant) mesurer les processus et les produits et services obtenus par rapport aux politiques, objectifs, exigences et activités planifiées, et rendre compte des résultats ;
- **Agir** pour « **Act** » : entreprendre les actions pour améliorer les performances.

## (2) L'approche par les risques

L'approche par les risques est essentielle à l'obtention d'un système de management de la qualité efficace.

Pour se conformer aux exigences de la Norme ISO 9001, un organisme doit planifier et mettre en œuvre des actions face aux risques et opportunités. La prise en compte à la fois des risques et des opportunités sert de base pour améliorer l'efficacité du SMQ, obtenir de meilleurs résultats et prévenir les effets négatifs.

Des opportunités peuvent naître d'une situation favorable à l'obtention d'un résultat. Les actions à mettre en œuvre face aux opportunités peuvent inclure la prise en compte des risques associés. Le risque est l'effet de l'incertitude et une telle incertitude peut avoir des effets positifs ou négatifs. Un écart positif engendré par un risque peut offrir une opportunité, mais les effets positifs d'un risque ne se traduisent pas tous par des opportunités.

### 1.3. ISO 31000 : 2009 « Management du risque – Principe et ligne directrice »

La norme ISO 31000 « Management du risque » (21) permet d'appréhender toute forme de risque et, peut s'appliquer à tout type d'entreprise, de tout secteurs confondus et de toutes tailles confondues. Son application doit être adaptée aux caractéristiques de l'organisme où elle est appliquée.

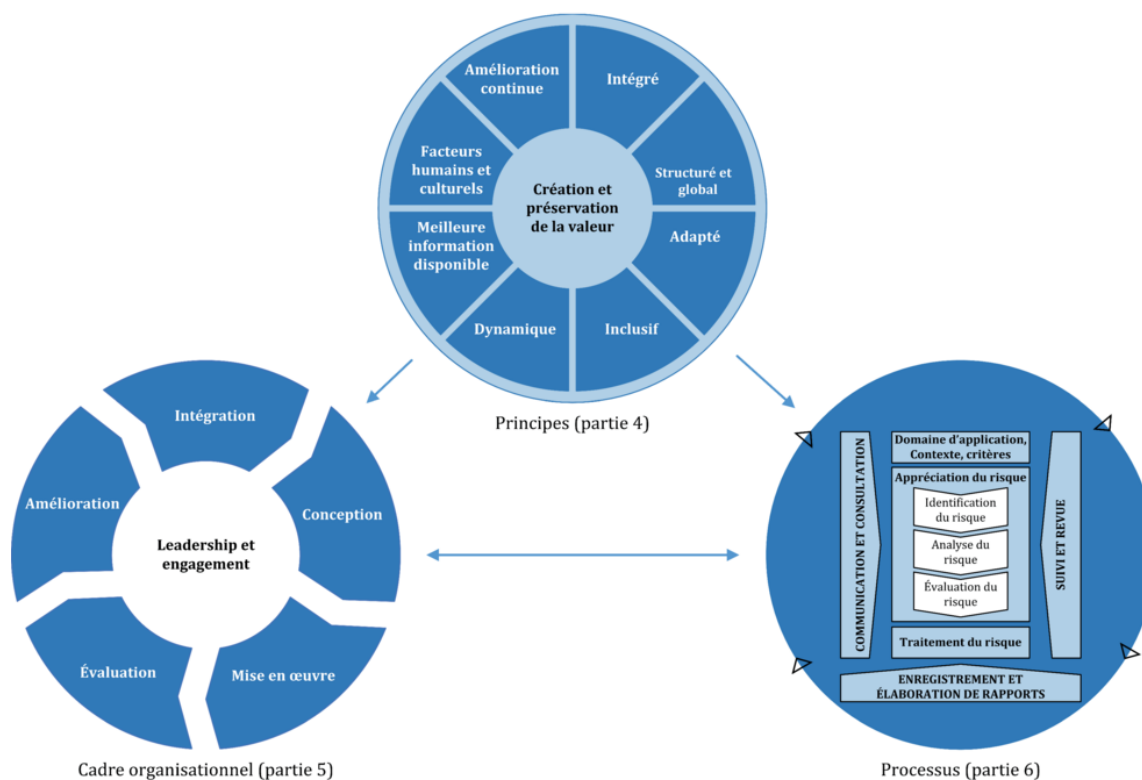
La norme ISO 31000 « Management du risque » définit le management du risque comme étant une « *activité itérative qui aide les organismes à **développer une stratégie, atteindre des objectifs et prendre des décisions éclairées*** » (21). La gestion des risques est décrite comme un processus important, devant être intégré dans le SMQ de l'entreprise afin de pouvoir contribuer à une gestion optimisée de l'organisme et de promouvoir son amélioration continue.

Cette norme est construite selon les trois grands fondements qui sont :

- les principes du management du risque,
- le cadre organisationnel qui est le développement et l'intégration du management du risque dans l'organisation de l'entreprise,
- le processus de management du risque.

La figure 8 illustre le lien entre ces 3 éléments de base permettant de fonder un SMQ efficace. En effet cette norme ne permettant pas la certification d'un organisme, il est essentiel de s'appuyer sur le référentiel spécifique de management du risque l'ICH Q9 et un cadre organisationnel efficace afin que le management du risque soit une réussite au sein de l'organisme.





*Figure 8- Principe, cadre organisationnel et processus.*

## 2. Les Bonnes Pratiques de Fabrication

Au sein des BPF (9) le principe de gestion du risque qualité est pleinement intégré, et constitue un processus fondamental garantissant le respect des exigences en termes de qualité, sécurité et efficacité d'un médicament.

En effet dès l'introduction des BPF le principe de gestion du risque qualité est émis : « *Un système d'autorisation de fabrication garantit par ailleurs que **l'ensemble des médicaments** autorisés sur le marché européen ne sont fabriqués/importés que par des fabricants autorisés – dont les activités font l'objet d'**inspections régulières** de la part des autorités compétentes – qui mettent en œuvre les **principes de gestion du risque qualité**.* »

De plus il est stipulé que pour atteindre plus sûrement ces objectifs de qualité, sécurité et d'efficacité l'entreprise doit posséder un système qualité pharmaceutique bien conçu et correctement mis en œuvre intégrant la gestion du risque.

On retrouve ainsi les notions d'intégration au SMQ et d'atteinte des objectifs de l'entreprise tels qu'ils étaient présentés à travers l'ISO 9001 (20) et l'ISO 31000 (21).

**Au sein du Chapitre 1 : Système Qualité Pharmaceutique** des BPF, il existe une partie spécifique sur la gestion du risque qualité qui définit, de façon générale, le processus de gestion du risque qualité ainsi que ses objectifs :

- « **1.12.** La gestion du risque qualité est un **processus** systématique d'**évaluation**, de **maîtrise**, de **communication** et de **revue des risques** qualité du médicament. Elle peut être appliquée de façon prospective ou rétrospective. »
- « **1.13.** Le système de gestion du risque qualité doit garantir que :
  - (i) l'évaluation du risque qualité est basée sur la **connaissance scientifique**, l'expérience du **procédé** et, au final, est étroitement liée à la **protection du patient** ;
  - (ii) le degré d'effort, de formalisation et de documentation du processus de gestion du risque qualité est proportionné au niveau de risque considéré. »

Ainsi, la gestion des risques qualité selon les BPF doit être un processus basé sur :

- Des connaissances scientifiques
- Un niveau d'effort de formalisation et de documentation proportionné au risque considéré.

### 3. ICH Q9 : Quality Risk Management

#### 3.1. Introduction et Principes

Le guide ICH Q9 « Gestion du risques qualité » (22), a été adopté en novembre 2005 par le groupe de travail ICH. Il a pour principal objectif d'harmoniser les pratiques mondiales dans le domaine de la gestion des risques qualité.

L'ICH Q9 est un guide non opposable, donc l'ensemble des outils méthodologique présentés ne sont pas d'application obligatoire. Cependant l'absence de stratégie de gestion du risque peut être considérée comme une insuffisance lors des inspections, aux regards des différents référentiels nationaux et internationaux, où la gestion du risque est pleinement intégrée.

Comme par exemple :

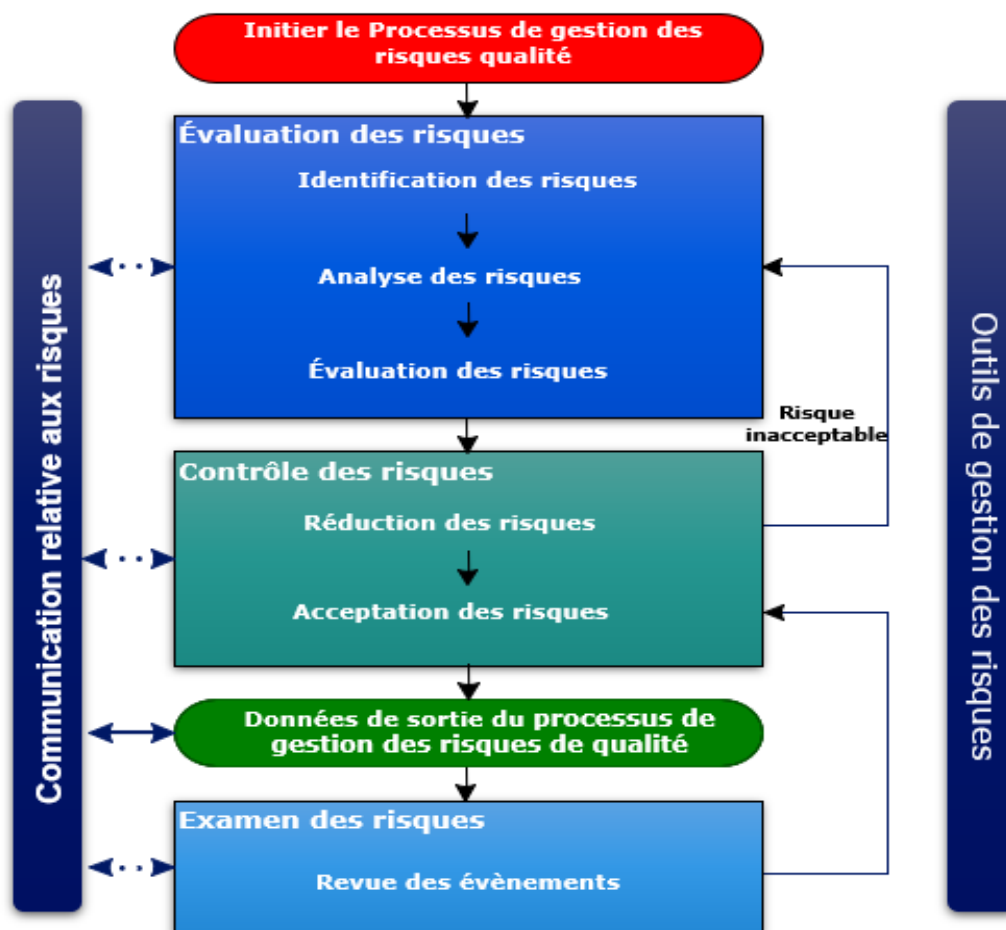
- La Food and Drug Administration (FDA) l'intègre en tant que guidance « Guidance for Industry : Q9 Quality Risk Management » en 2006,
- L'EMA qui l'intègre dans les GMP en 2006,
- L'ANSM qui l'intègre dans les BPF en 2008 en tant que Ligne Directrice (LD) 20, puis en tant que Partie III en 2011.

Dans le cadre de la mise en œuvre de l'ICH Q9 par l'Union Européenne, un amendement au Chapitre 1 : Système Qualité Pharmaceutique des BPF a été publié puis entré en vigueur en juillet 2008 pour y intégrer les principes de gestion du risque qualité.

Ce guide est utilisé comme document explicatif afin de permettre à l'industrie pharmaceutique de bien maîtriser ses processus et sa gestion du risque et ainsi permettre de garantir un haut niveau de qualité des médicaments fabriqués.

Ainsi, son domaine d'application s'étend depuis la découverte ou conception de la molécule de principe actif, jusqu'à son retrait du marché afin de pouvoir garantir la qualité du produit et la sécurité des patients tout au long du cycle de vie du médicament.

Fondamentalement, QRM se compose de 5 étapes comme illustré dans la figure 9 :



*Figure 9- Vue d'ensemble du processus de management du risque selon l'ICH Q9*

- 1- **Initier** et planifier les activités QRM. Inclure une description des risques et des conséquences qu'il faudrait éviter (la « question du risque »).
- 2- Choisir une méthode **d'évaluation du risque** appropriée et identifier les problèmes possibles puis évaluer leur impact sur la sécurité des patients et la qualité du produit.
- 3- Identifier les mesures de **contrôle des risques** pour contrôler et abaisser le risque à un niveau acceptable, puis une fois acceptable, obtenir les approbations nécessaires
- 4- **Communiquer les risques** et les mesures de contrôle des risques à toutes les parties concernées.
- 5- **Examiner les risques** et les mesures d'atténuation à intervalles réguliers, ou en cas d'événement à risque, puis évaluer si les mesures de contrôle des risques sont toujours efficaces et si le risque est toujours sous contrôle.

La gestion du risque qualité est donc un processus systématique d'évaluation, de contrôle, de communication et de revue des risques afin d'assurer la qualité des produits et la sécurité des patients tout au long du cycle de vie des produits.

### 3.2. Les outils qualitatifs permettant d'identifier le risque

Pour identifier les risques au sein de l'industrie pharmaceutique, il est possible de suivre deux approches :

- A partir d'un événement redouté, déduire les causes probables de cet événement, remonter à la source de cet événement et définir la « root cause » ou cause racine de cet événement
- A partir d'un événement, identifier les conséquences possibles pouvant induire de nouveaux risques latents.

Afin d'identifier ces risques, l'industrie pharmaceutique utilise plusieurs outils qualitatifs (19).

#### (1) Brainstorming

Le Brainstorming (23) est une méthode qui permet de produire grâce à un groupe multidisciplinaire de 8 à 10 personnes et un animateur un maximum d'idées dans un minimum de temps. Un des principaux fondements du Brainstorming est de ne jamais évincer une idée *a priori*.

Il est intéressant d'utiliser le Brainstorming lorsqu'il n'y a pas beaucoup d'informations disponibles et quand il y a peu d'idée sur la cause possible de l'évènement.

Pour favoriser l'émission d'un maximum d'idées en un minimum de temps, il faut :

- définir les règles du brainstorming, afin que chaque participant trouve sa place
- émettre une idée à la fois
- ne pas critiquer les idées émises par les autres participants
- noter toutes les idées afin de ne pas en mettre de côté par omission
- rebondir sur les idées des autres pour créer le débat
- écouter chaque idée et chaque participant
- exploiter et trier les idées afin de faire sortir les meilleures

L'avantage de cette méthode est de mettre à profit la créativité d'un groupe et permet de faire surgir de nouvelles idées « originales », cependant cette méthode ne permet pas de remonter à la cause racine d'un événement.

#### (2) Méthode des 5M

La méthode des 5M, ou également appelé Diagramme d'Ishikawa du nom de son inventeur, ou Diagramme en « arrêtes de poisson » (25) est un outil permettant de rechercher les causes d'un événement. Cet outil est utilisé après un Brainstorming afin de ranger et catégoriser les différentes idées émises lors de celui-ci.

Pour détecter de potentielles causes agissant directement ou indirectement sur l'évènement étudié, la règle des 5 M, illustré par la figure 10, étudie :

- **Matière** : toutes causes liées à l'utilisation de matières premières, de fournitures ou de pièces
- **Matériel** : toutes causes liées aux équipements, machines, outils, logiciels, supports techniques, etc
- **Main d'œuvre** : toutes causes liées directement ou indirectement à l'Humain : motivation, formation, expérience, compétence, etc
- **Milieu** : toutes causes liées à l'environnement
- **Méthodes** : toutes causes liées aux instructions, aux manuels, aux procédures, aux modes opératoires utilisés, etc

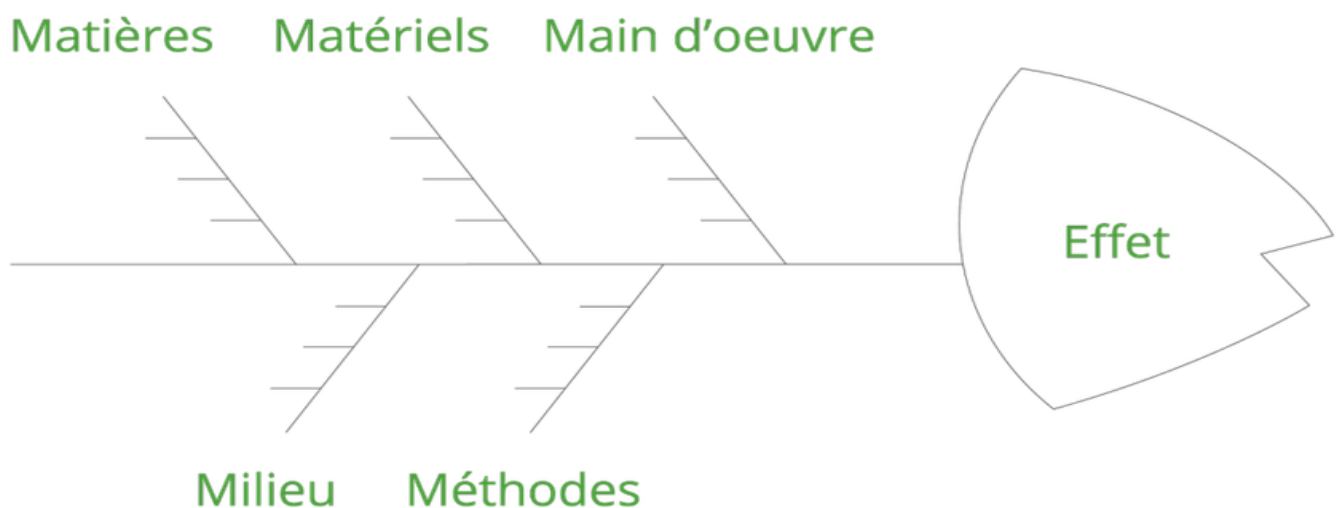


Figure 10- Diagramme d'Ishikawa

### (3) Le QQOQCP

Le QQOQCP (24) est une suite de questions qui permet, d'avoir sur toutes les causes possibles d'un évènement, des informations suffisantes pour déterminer avec exactitude quelle est la cause principale. C'est donc une méthode de recherche d'informations sur un évènement et notamment sur ses causes, qui se construit à partir des 6 questions répertoriées dans le tableau II suivant :

<p><b>Q : Qui</b></p>	<p>Il s'agit de déterminer qui sont les différents protagonistes impliqués, en se demandant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Qui a relevé le problème ? Qui a initié le questionnement ?</li> <li>- Qui est responsable du projet, du dossier ?</li> <li>- Qui est à l'origine du problème ?</li> <li>- Qui est directement concerné ? Qui est impacté ?</li> <li>- Qui a besoin de réponses ? Qui contacter ?</li> </ul>
-----------------------	---

<b>Q : Quoi</b>	<p>Cette question sert à définir de manière claire et précise la problématique en question. Ainsi, le questionnement pourra être :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- De quoi s'agit-il précisément ?</li> <li>- Quelle est la situation actuelle ?</li> <li>- Quelles sont les conséquences ? Quels sont les risques ?</li> <li>- Qu'est-ce qui a été mis en place pour tenter de régler le problème ?</li> <li>- Qu'est-ce qui a fonctionné ? À l'inverse, qu'est-ce qui n'a pas répondu aux attentes initiales ?</li> </ul>
<b>O : Où</b>	<p>Il s'agit à travers cette question de décrire les lieux et situer précisément les choses dans l'espace. Les interrogations se porteront sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Où se situe le problème ? Dans quel bâtiment, service, équipe, etc. ? Sur quel produit ? Quelle machine ? Quel poste ? etc.</li> <li>- À quelle étape la difficulté apparaît-elle ?</li> <li>- L'endroit où se situe le problème est-il accessible ?</li> </ul>
<b>Q : Quand</b>	<p>L'objectif est de déterminer les circonstances temporelles du problème. Le questionnement s'articule autour de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- quand a eu lieu le problème précisément ? Depuis combien de temps se présente-t-il ? À la suite de quel événement particulier ?</li> <li>- la difficulté se produit-elle régulièrement ? Si oui, à quelle fréquence ?</li> <li>- à quel moment le problème apparaît-il ?</li> </ul>
<b>C : Comment</b>	<p>Il s'agit de définir la façon dont le problème survient, mais aussi comment les acteurs agissent et avec quels moyens :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Comment se manifeste le problème ?</li> <li>- Quelles procédures sont mises en place, suivies ? Quelles sont les consignes ? Comment le règlement régit-il ce type de situation ?</li> <li>- Quelles méthodes sont utilisées ?</li> <li>- Comment l'entreprise, le service, l'équipe s'organise-t-elle ?</li> </ul>
<b>P : Pourquoi</b>	<p>La dernière facette du questionnement s'intéresse aux causes, aux racines, mais également à l'objectif visé.</p> <p>Ainsi, il est judicieux, pour chaque Qui, Quoi, Où, Quand, Comment, de se demander Pourquoi et dans quel objectif. Cela permet d'analyser le problème en profondeur et le résoudre efficacement.</p> <p>Cette dernière méthode est aussi appelée la méthode des 5 Pourquoi.</p>

Tableau II- Les 6 questions QQQQCP

#### (4) Diagramme de Pareto

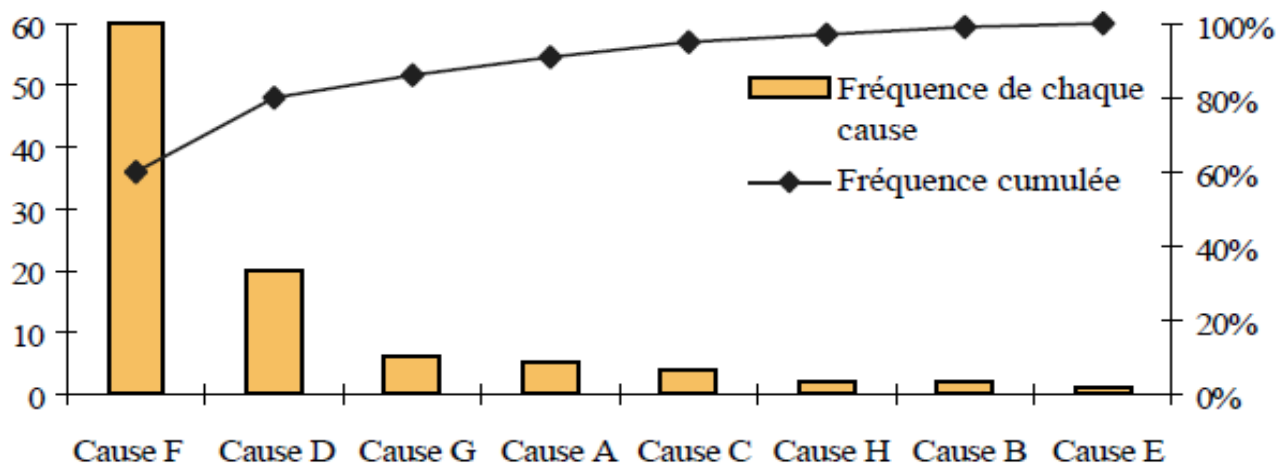
Dans les années 1900, Vilfredo Pareto un sociologue et économiste italien a développé le principe du 20/80 c'est-à-dire que 20% des causes sont à l'origine de 80% des conséquences et donc que la majorité des événements ou des impacts, sont dû à une minorité de causes (24).

Au sein de l'industrie pharmaceutique, cet outil permet de mettre en lumière, de manière visuelle les points à améliorer pouvant maximiser la diminution des risques en consommant un minimum de ressources. Ce qui est intéressant pour une industrie qui cherche à être toujours plus performante avec un minimum de moyen.

La figure 11 illustre la construction graphique d'un diagramme de Pareto.

- L'axe des ordonnées de gauche correspond à la fréquence de survenue de la cause.
- L'axe des abscisses est divisé en segments égaux correspondant aux causes contribuant au problème. Ces causes sont classées de la fréquence la plus élevée à la fréquence la plus faible.
- L'axe des ordonnées de droite correspond aux fréquences cumulées des causes
- La courbe représente la fréquence cumulée, en prenant en compte successivement toutes les colonnes.

Le tracé de cette courbe permet, à partir du point 80%, d'identifier les causes les plus impliquées dans le problème (24).



*Figure 11- Représentation schématique d'un diagramme de Pareto*

Dans cet exemple, agir sur les causes F et D permettra d'éliminer 80% des causes de survenue du problème.

### 3.3. Les outils de management du risque Qualité

Selon ICH Q9 (29), il existe plusieurs outils permettant d'appliquer et de documenter le processus de gestion des risques qualité, comme par exemple :

- L'Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité (AMDEC) ou FMECA (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis)
- L'Arbre des Défaillances ou FTA (Fault Tree Analysis)
- L'Analyse des risques et maîtrise des points critiques ou HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Points)
- L'analyse de risques et d'opérabilité ou HAZOP (Hazard and Operability study)
- L'analyse préliminaire des risques (APR) ou PHA (Preliminary Hazard Analysis)

(1) Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité (AMDEC)  
ou FMECA (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis)

La FMECA (24, 26, 29) est un outil qui permet d'évaluer et d'identifier les modes de défaillance potentiels d'un processus ou d'un produit.

Une fois les potentiels modes de défaillance identifiés, cet outil facilite l'estimation du risque, l'identification des causes probables et rationalise le niveau de criticité du mode de défaillance. Il va permettre de hiérarchiser les modes de défaillance en fonction de leur criticité et ainsi prioriser les actions préventives ou correctives (CAPA) à mettre en place afin de maîtriser ces potentiels modes de défaillances, comme représenté par la figure 12.

ANALYSE DU MODE DE DEFAILLANCE					ANALYSE DES CAUSES DES DEFAILLANCES		MECANISME DE DETECTION		MITIGATION		ANALYSE RPN	
FMECA processus												
Etape processus	Equipement de l'étape du processus	Potentiel mode de défaillance	Gravité (G)	Effet de la défaillance	Cause potentiel de la défaillance (Occurrence)	Occurrence (O)	Moyen de Détection	Détection (D)	Actions de Mitigation Possible		RPN (G x O x D)	Actions

*Figure 12- Représentation d'une FMECA*

Afin de réaliser une FMECA, il faut bien connaître le fonctionnement du système, du processus ou du produit analysé ou, à défaut, avoir les moyens de se procurer l'information auprès de ceux qui la détiennent puis suivre 14 étapes qui consistent à :

- 1- Décrire les différentes fonctions d'un système,
- 2- Réaliser l'Analyse Fonctionnelle du système étudié
- 3- Rechercher les modes de défaillance
- 4- Recherche les causes possibles
- 5- Coter l'occurrence de l'événement (O), comme présenté dans le tableau III

Occurrence	Définition	Description générale
<b>4</b>	<b>Fréquente</b>	L'évènement s'est produit et/ou est susceptible de se produire régulièrement ou plusieurs fois pendant la durée de vie du produit
<b>3</b>	<b>Régulière</b>	L'évènement s'est produit et/ou est susceptible de se produire plusieurs fois au cours de la durée de vie du produit
<b>2</b>	<b>Occasionnelle</b>	L'évènement s'est produit et/ou est susceptible de se produire rarement pendant la durée de vie du produit
<b>1</b>	<b>Rare</b>	L'évènement s'est produit une fois, et /ou se produira rarement ou est très peu susceptible de se produire pendant la durée de vie du produit

*Tableau III- Exemple d'échelle pour l'évaluation de l'occurrence*



6- Etudier les conséquences

7- Coter la gravité (G), comme présenté dans le tableau IV

Gravité	Définition	Description générale
4	Produit non-conforme avec mise en danger du patient	Événement indésirable grave, avec des résultats fatals
3	Produit non conforme et non fonctionnel	Événement grave sans issue fatale
2	Produit non conforme mais fonctionnel	Événement non grave
1	Aucune incidence sur la conformité produit	Inconfort et insatisfaction à l'égard des attentes

Tableau IV- Exemple d'échelle pour l'évaluation de la gravité

8- Etudier les moyens de détection

9- Coter la détectabilité (D), comme présenté dans le tableau V

Détectabilité	Définition	Description générale
4	Détection limitée	N'est généralement pas détecté
3	Détection modérée	Serait probablement détecté
2	Détection élevée	Est généralement détecté
1	Détection très élevée	Serait toujours détecté

Tableau V- Exemple d'échelle pour l'évaluation de la détectabilité

10- Choisir des échelles de cotation (O, G, D)

11- Définir un seuil d'acceptabilité du risque

12- Coter le risque RPN (Risk Priority Number), comme présenté dans le tableau VI

Critères		Gravité			
		1	2	3	4
Occurrence x Détectabilité	1	1	2	3	4
	2	2	4	6	8
	3	3	6	9	12
	4	4	8	12	16
	6	6	12	18	24
	8	8	16	24	32
	9	9	18	27	36
	12	12	24	36	48
	16	16	32	48	64

Tableau VI- Exemple de cotation RPN

<b>18 - 64</b>	Le risque n'est pas acceptable : une réduction du risque est obligatoire
<b>12 - 16</b>	Le risque n'est pas acceptable a priori : une réduction du risque OU une argumentation est obligatoire
<b>1 - 9</b>	Le risque est acceptable : une réduction du risque n'est pas nécessaire

*Tableau VII- Légende du code couleur du tableau VI*

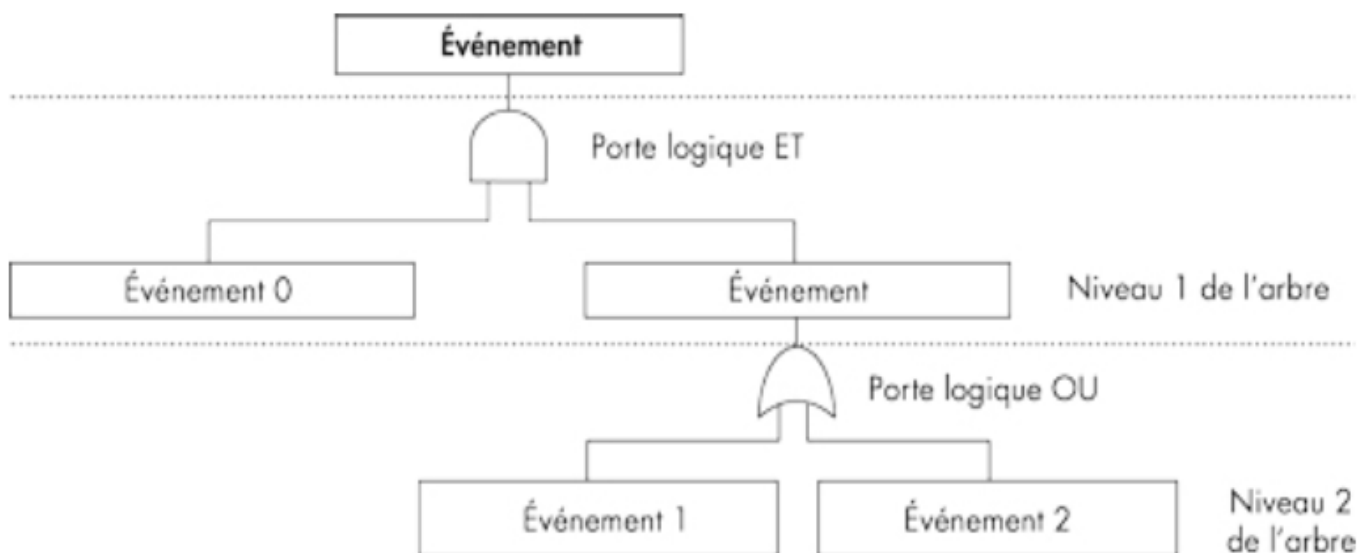
13- Rechercher des CAPA

14- Suivre la mise en œuvre des CAPA, et ré-évaluer périodiquement, la FMECA.

La FMECA, illustrée par la figure 12, est un outil d'amélioration continue reconnue, structuré qui permet de traiter les 2 phases clés du processus de management des risques qualité de l'ICH Q9 : l'appréciation et la maîtrise des risques. Cependant cet outil consomme énormément de ressources et de temps, de plus il est difficile et fastidieux à utiliser dans le cas de systèmes complexes ce qui peut être un inconvénient à son utilisation au sein de l'industrie pharmaceutique.

## (2) Arbre des Défaillances ou FTA (Fault Tree Analysis)

L'outil FTA (24, 27, 29) est une approche qui suppose l'échec de la fonctionnalité d'un produit ou d'un processus. Cet outil évalue une à une les défaillances du système (ou du sous-système), mais peut combiner plusieurs causes de défaillance en identifiant les chaînes causales. Les résultats sont représentés picturalement sous la forme d'un arbre comme illustré par la figure 13. À chaque niveau de l'arbre, des combinaisons de modes de défaillance sont décrites avec des opérateurs logiques (et, ou, etc.). L'arbre de défaillances s'appuie sur la compréhension du processus des experts pour identifier les facteurs causals.



*Figure 13- Exemple d'arbre de défaillance*

Cet outil ne se limite pas aux causes individuelles et permet de rendre l'analyse des défaillances plus visuelle. Cependant il ne s'applique pas à un processus complet et nécessite un outil complémentaire de cotation du risque.

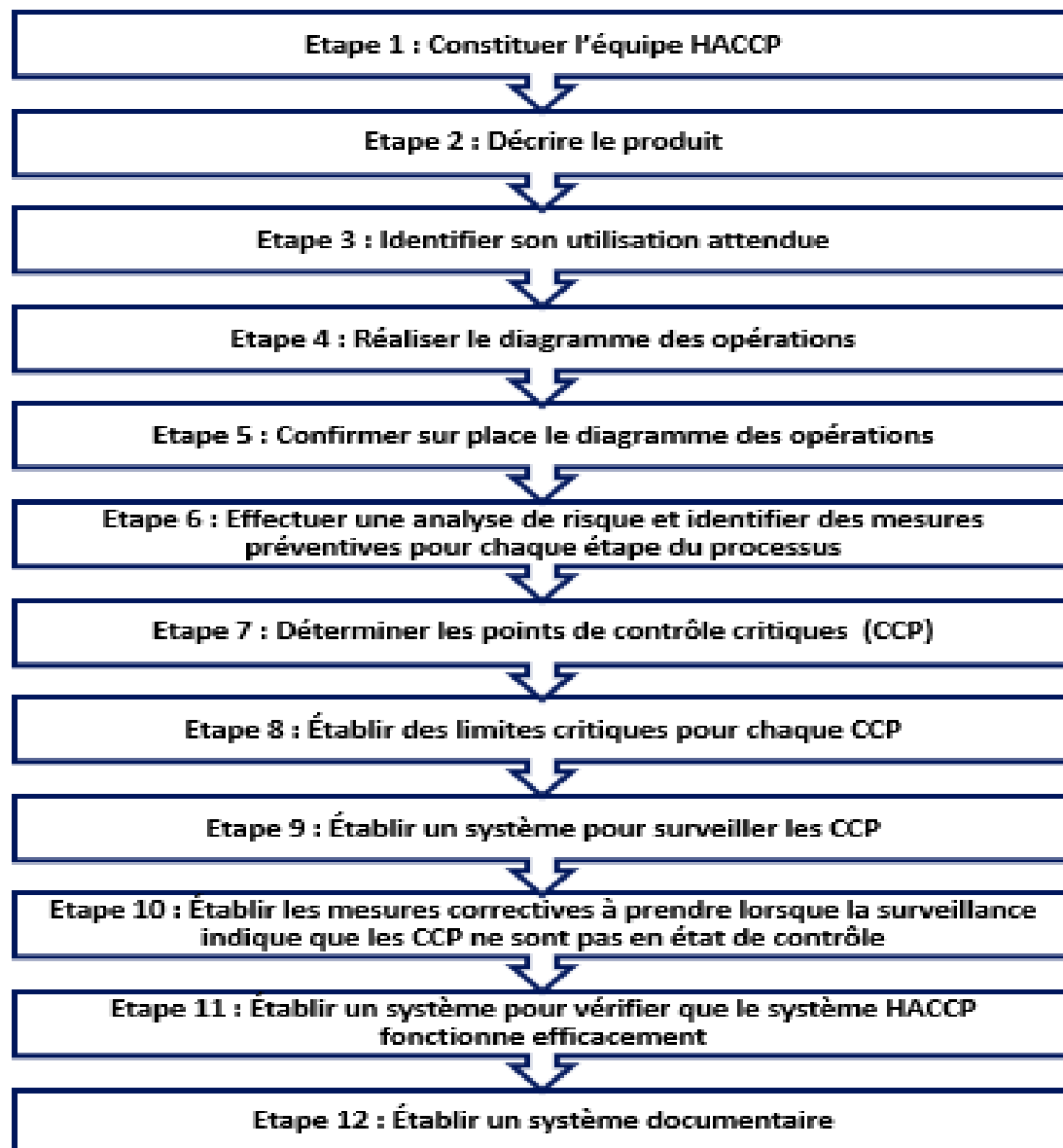
### (3) Analyse des risques et maîtrise des points critiques ou HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Points)

L'HACCP (24, 28, 29) est un outil systématique, proactif et préventif permettant d'assurer la qualité, la fiabilité et la sécurité des produits. Il s'agit d'une approche structurée qui applique des principes techniques et scientifiques pour analyser, évaluer, prévenir et maîtriser le risque ou les conséquences défavorables d'un danger dû à la conception, au développement, à la production et à l'utilisation des produits.

HACCP a pour objectifs d'assurer la qualité, la fiabilité et la sécurité des produits fabriqués, en s'orientant principalement sur les risques générés par des agents biologiques, chimiques et physiques. Afin d'atteindre ces objectifs l'HACCP se compose des 7 étapes principales et 5 étapes préliminaires, représentées par la figure 14.

Les 5 étapes préliminaires sont destinées à collecter toutes les informations nécessaires à l'accomplissement des 7 principales étapes suivantes :

- 1- Effectuer une analyse des dangers et identifier des mesures préventives pour chaque étape du processus
- 2- Déterminer les points de contrôle critiques ou CCP, qui sont des opérations (pratique, procédure, procédé, etc.) dont la non-maîtrise entraîne un risque inacceptable, sans possibilité de correction ultérieure.
- 3- Établir des limites critiques
- 4- Établir un système pour surveiller les CCP
- 5- Établir les mesures correctives à prendre lorsque la surveillance indique que les CCP ne sont pas en état de contrôle
- 6- Établir un système pour vérifier que le système HACCP fonctionne efficacement
- 7- Établir un système de tenue de dossiers.



*Figure 14- Les 12 étapes de l'HACCP*

L'HACCP est un outil permettant d'éliminer des points de contrôle non critiques et d'identifier des points à maîtriser. C'est également un outil reconnu par les autorités de santé, ce qui en fait un outil largement utilisé au sein de l'industrie pharmaceutique. Cependant l'HACCP se limite à la contamination biologique, chimique et physique, ne quantifie pas les risques comme les FMECA et il est difficile de définir un niveau de risque « acceptable » qui est une des étapes principales de l'HACCP.

#### (4) Analyse de risques et d'opérabilité ou HAZOP (Hazard and Operability study)

HAZOP (29) est un outil d'analyse systématique de la potentialité d'une dérive et de ses conséquences. Lorsque cet outil est utilisé, il faut faire un examen détaillé des composants d'un système pour déterminer ce qui pourrait mal se passer si ces composants devaient fonctionner en dehors de leur mode normal d'utilisation.

Pour cela il faut décrire les différentes fonctions d'un système et pour chaque paramètre de fonctionnement du système, identifier les potentiels déviations par rapport aux intentions normales d'utilisation ou de conception, à l'aide de ce que l'on appelle les « mots-guides » (p. ex., non, plus, autre que, partie de, etc.) appliqués aux paramètres pertinents (p. ex., contamination, température). Puis évaluer les effets potentiels de telles déviations et étudier puis sélectionner les moyens de maîtrise à mettre en place.

L'HAZOP est un outil structuré, systématique, accessible et facile à mettre en œuvre, de plus c'est une méthode rigoureuse et logique. Cependant il faut que les paramètres étudiés soient mesurables, de plus il n'est pas possible d'étudier deux paramètres simultanément, ni de hiérarchiser les paramètres les uns par rapport aux autres avec cet outil, ce qui nécessite l'utilisation d'un outil complémentaire.

#### (5) Analyse préliminaire des risques (APR) ou PHA (Preliminary Hazard Analysis)

L'APR (29) est un outil d'analyse permettant d'identifier des risques de manière macroscopique, rapide et est fondé sur l'expérience et la connaissance d'un risque ou d'une non-conformité d'une part pour identifier des dangers ou des situations à risque et d'autre part pour estimer leur probabilité d'apparition.

L'APR se compose de :

- 1- L'identification d'une ou plusieurs situation(s) de dangers possible(s),
- 2- L'évaluation qualitative des conséquences possibles sur la santé des patients
- 3- Un classement relatif du danger à l'aide d'une combinaison de la gravité et de la probabilité d'apparition du danger,
- 4- L'identification des mesures correctives possibles.

L'APR est un outil facile à mettre en œuvre, permettant de pré-identifier des situations dangereuses et de mener des analyses homogènes. Cependant cet outil n'analyse que les éléments contenus dans la liste réalisé, qui doit donc être maintenue à jour en permanence. De plus cet outil nécessite un outil complémentaire.

### III. Le management du risque au sein de l'industrie pharmaceutique (30)

L'ICH Q9 est largement utilisé au sein de l'industrie pharmaceutique, afin de gérer les risques pouvant affecter la sécurité des patients et la qualité des produits. Pour gérer ces risques, les industriels suivent une méthode en 5 étapes résumées par la figure 15.

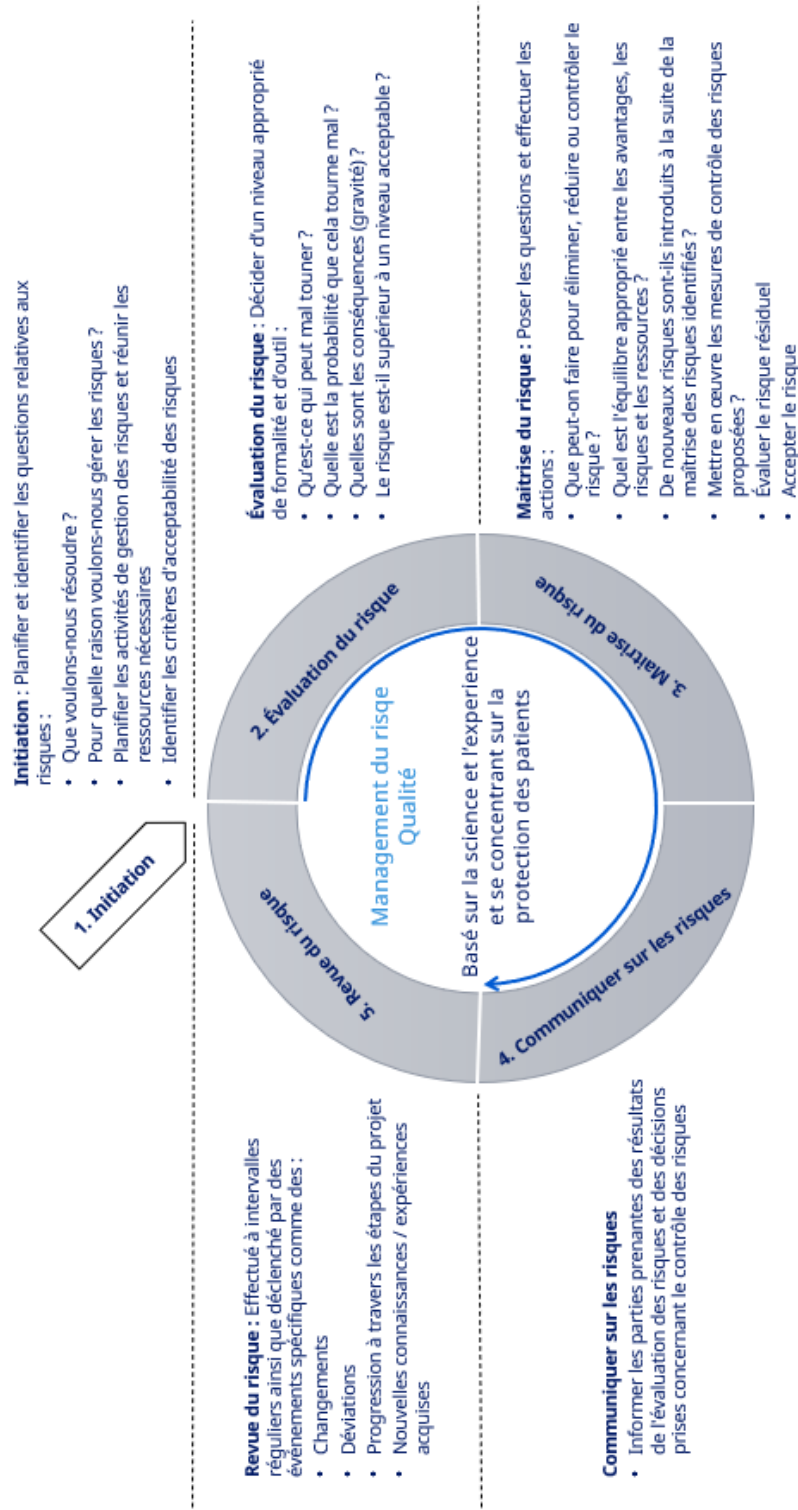


Figure 15- Résumé des étapes de management du risque qualité

## 1. Initiation des activités QRM

Les activités du QRM doivent être planifiées et les ressources pertinentes doivent être identifiées et allouées pour permettre une gestion du risque optimale.

Une équipe inter-organisationnelle et multidisciplinaire peut être montée car il est important de couvrir toute l'expertise nécessaire à la gestion du risque en question.

Les considérations au moment d'entreprendre des activités de QRM doivent comprendre :

- la portée de l'évaluation
- les critères d'évaluation et d'acceptation du niveau de risque
- les hypothèses pertinentes et données de base
- un retroplanning et les ressources nécessaires

## 2. Évaluation du risque

L'évaluation des risques correspond à l'identification des dangers, puis l'analyse et l'évaluation des risques associés. Pour cela une méthode d'évaluation appropriée doit être choisie.

L'évaluation des risques devrait répondre à trois questions fondamentales :

- Qu'est-ce qui pourrait mal tourner ?
- Quelle est la probabilité pour que ça se passe mal ?
- Quelles sont les conséquences (gravité ou effet de l'impact) ?

Mais selon les informations ressortant de l'évaluation et de la méthode choisie, les trois questions n'aboutissent pas nécessairement à une réponse mesurable.

Pour évaluer l'impact d'un risque, il faut trouver une résolution et une échelle d'évaluation qui conviennent à l'objectif et aux résultats nécessaires de l'évaluation.

Le résultat peut être soit une estimation quantitative du risque, soit une description qualitative d'une gamme de risques.

Le risque doit être évalué en fonction des critères d'acceptation définis lors de la planification. S'il est supérieur à un niveau acceptable, des mesures de contrôle des risques doivent être identifiées (voir l'étape suivante).

Un risque acceptable du point de vue de la qualité du produit ou de la sécurité des patients peut, cependant nécessiter des mesures d'un point de vue commercial.

## 3. Maîtrise du risque

L'objectif de la maîtrise du risque est de réduire le risque à un niveau acceptable. L'effort consacré à la maîtrise du risque doit être proportionnel à l'importance du risque. Il faut trouver un équilibre approprié entre les avantages des mesures d'atténuation, le risque et les ressources utilisées pour l'atténuation.

La maîtrise du risque peut se concentrer sur les questions suivantes :

- Que peut-on faire pour réduire ou éliminer les risques ?
- Quel est l'équilibre approprié entre les avantages, les risques et les ressources ?
- De nouveaux risques sont-ils introduits à la suite de la maîtrise des risques identifiés ?

Des mesures de maîtrise des risques doivent être proposées et mises en œuvre pour les risques qui sont supérieurs à un niveau acceptable. En général, il faut s'efforcer de réduire les risques autant que possible. Cependant pour certains risques, même les meilleures mesures de maîtrise du risque ne peuvent pas éliminer le risque. Il faut alors évaluer si les avantages médicaux l'emportent sur le risque résiduel.

Après avoir maîtrisé le risque, il faut l'accepter, ce qui consiste à décider d'accepter le risque une fois qu'il a été ramené à un niveau spécifié et acceptable.

L'acceptation du risque peut se faire soit en spécifiant formellement le risque résiduel, soit sans spécifier le risque résiduel.

#### 4. Communiquer sur les risques

Les résultats du QRM doivent être communiqués aux parties prenantes afin de conclure des accords et de garantir une mise en œuvre efficace des mesures de maîtrise des risques.

La communication peut se faire par le biais d'un rapport QRM autonome, ou par d'autres canaux et d'autres types de documents adaptés à l'utilisation et aux parties prenantes ciblées.

#### 5. Revue du risque

La mise en œuvre et l'efficacité des mesures de maîtrise des risques doivent être réexaminées à intervalles réguliers ou lorsque de nouvelles connaissances ou expériences sont acquises.

L'examen des risques se compose de deux éléments qui se complètent mutuellement :

- 1- L'examen des activités individuelles de QRM qui est déclenché par de nouvelles connaissances (changements, inspections, déviations, etc), permet de réexaminer l'évaluation initiale et les mesures de contrôle des risques pour en vérifier l'adéquation et les mettre à jour si les nouvelles connaissances apportent des changements. Le déclencheur de l'examen est documenté tout comme la révision lorsqu'il s'agit d'une mise à jour.
- 2- L'examen périodique de l'efficacité des mesures de maîtrise des risques est effectué à intervalles réguliers et est défini par le système à examiner. Il consiste à examiner l'efficacité de l'ensemble des mesures de maîtrise des risques pertinentes pour le champ d'application du système examiné. Cet examen est documenté dans un procès-verbal tout comme le matériel utilisé pour cet examen

L'examen périodique doit inclure des données pertinentes et peut amener à reconsidérer les décisions d'acceptation des risques.



## 6. De la théorie à la pratique

La figure 16 représente la part des écarts aux Chapitres des BPF abordant la gestion du risque (C1 : Chapitre 1) par rapport à la part des écarts aux Chapitres des BPF n'abordant pas la gestion du risque lors des inspections MHRA de 2018 et 2019 (31).

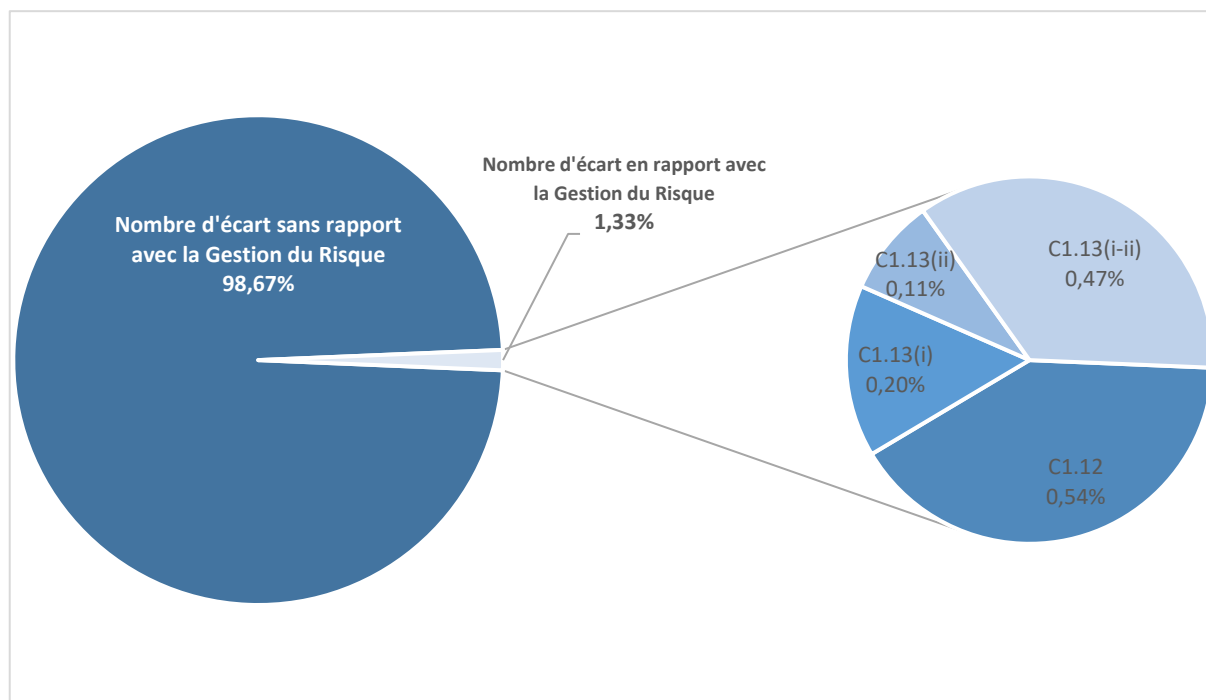


Figure 16- Part des écarts aux BPF en rapport avec la gestion du risque lors des inspections MHRA de 2018 et 2019

Les écarts, concernant la gestion du risque, les plus fréquemment relevés sont :

- la gestion des CAPA a été déficiente soit car aucun CAPA formel n'a été ouvert soit les CAPA ouverts n'étaient pas adaptés au risque.
- aucune analyse de tendance n'a été réalisée par rapport à la gestion du risque qui aurait permis d'indiquer l'incapacité des CAPA à résoudre le problème ou à amener le risque à un niveau acceptable.
- les évaluations des risques n'ont pas été effectuées ou documentées de manière formelle.
- les actions mise en œuvre lors de la gestion du risque n'étaient pas robustes et efficaces.
- retards dans la gestion des CAPA

La gestion du risque représente environ 1.5% des écarts aux BPF relevé par les autorités de santé entre 2018 et 2019, ce qui veut dire que les entreprises, ayant reçu ces écarts, n'ont pas été en mesure de justifier que leur gestion du risque était gérée selon les exigences réglementaires en vigueur.

Cela signifie que ces entreprises ont potentiellement libéré des produits n'atteignant pas la qualité requise pour assurer la sécurité des patients et l'efficacité du produit.

Cette perspective extrême fait réaliser l'importance d'avoir un système de gestion du risque performant et bien suivi.

Ces données montrent les difficultés qu'ont les entreprises pharmaceutiques à gérer les risques, malgré une norme ICH Q9 décrivant les moyens et méthode pour y parvenir.

La partie précédente montre que les Change Control pourraient être mieux gérés par les entreprises pharmaceutiques et notamment en améliorant la partie évaluation du risque engendré par le changement et la partie évaluation de l'efficacité du changement, deux notions reprises dans les écarts identifiés par les autorités de santé concernant la gestion du risque.

Afin d'améliorer la gestion des risques au sein des changements, le projet décrit dans la Partie 3 a été initié.

## PARTIE 3 : Création et implémentation d'une Checklist basée sur les FMECA

### I. L'origine du projet

L'industrie pharmaceutique, comme décrit précédemment, est en constante évolution. Elle cherche à toujours être plus performante et cela passe par une amélioration continue de ses processus.

L'amélioration exposée dans cette thèse est l'augmentation de la robustesse de l'évaluation du risque lors de Change Control. Le choix de cet axe d'amélioration s'est basé sur trois indicateurs :

- Le nombre d'écart en rapport avec l'évaluation du risque et/ou le Change Control relevé par les autorités compétentes lors de leurs différentes inspections.
- Les besoins et attentes exprimés par les différents collaborateurs.
- Des process confirmations réalisés sur un panel de Change Control tout service confondu.

#### 1. Les écarts relevés par les Autorités de santé

La figure 17 montre que lors des inspections MHRA de 2018 et 2019 (31), environ 5% des écarts relevés sont en rapport avec les chapitres des BPF abordant le Change Control et la gestion du risque.

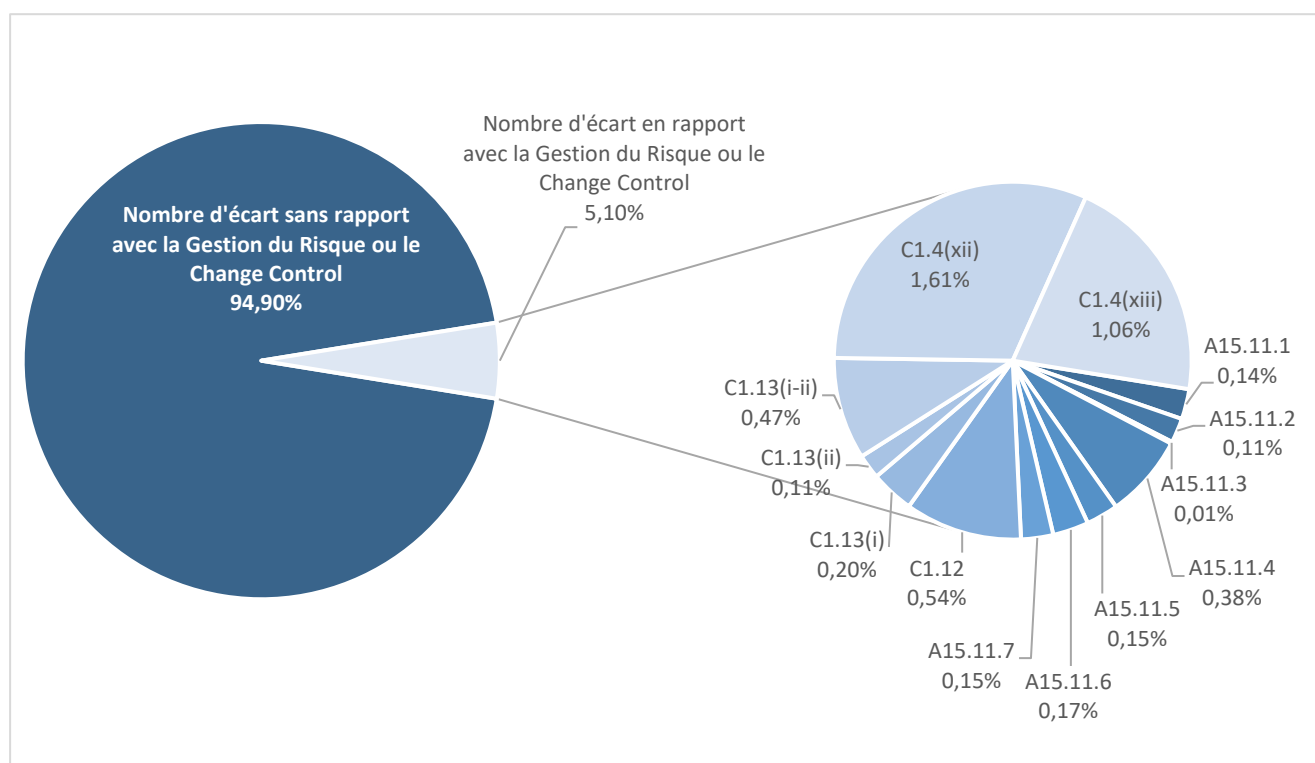


Figure 17- Part des écarts aux BPF en rapport avec les Change Control et la gestion du risque lors des inspections MHRA de 2018 et 2019

Cette représentation permet de mettre en lumière que les inspecteurs des autorités de santé sont sensibles et attentifs à la bonne gestion des risques et des Change Control au sein de l'industrie pharmaceutique.

De plus ces données permettent d'identifier les points d'amélioration qui permettront à l'industrie pharmaceutique d'être plus performante et ainsi proposer des produits de qualité et d'assurer la sécurité des patients lors de la prise de leurs traitements.

## 2. Besoins et attentes des collaborateurs

Au sein de l'entreprise pharmaceutique où a été créé et implémenté cet outil, les différents collaborateurs, amenés à gérer et rédiger des Change Control, ont émis le besoin d'un outil d'aide leur permettant de rédiger et construire une évaluation du risque plus robuste et pertinente au sein des Change Control dont ils avaient la responsabilité.

En effet souvent l'évaluation du risque réalisée lors d'un changement ne prenait pas en compte l'ensemble des risques inerrants au changement et certains aspects du changement, parfois essentiels, n'étaient pas évalués.

Ce type de manquement peut entraîner la mise sur le marché d'un médicament n'ayant pas la qualité requise et donc pouvant mettre la sécurité des patients en danger. C'est la conscience des collaborateurs en ce danger qui les a amenés à émettre ce souhait.

## 3. Process confirmation non concluant

Au sein de l'entreprise pharmaceutique où a été créé et implémenté cet outil, des process confirmation ont été réalisés sur une série de Change Control. Ces process confirmation ont permis de mettre en lumière que les évaluations du risque réalisées dans ces Change Control étaient challengeables par les inspecteurs des autorités de santé et donc pouvaient être sources d'écarts lors d'une inspection.

De plus une évaluation du risque challengeable est une évaluation du risque qui n'a pas pris en compte l'ensemble du périmètre d'un risque ou qui n'a pas évalué l'ensemble des risques potentiellement créés par le changement. Ces manquements dans l'évaluation du risque entraînent potentiellement la production de produits non conformes donc un potentiel risque pour la sécurité des patients.

# II. Déroulement du projet

L'analyse de l'ensemble des précédentes données a entraîné l'ouverture d'un projet de création d'un outil ayant pour objectif de permettre aux différents rédacteurs des Change Control de penser à l'ensemble des potentiels risques pouvant impacter la qualité des produits, la sécurité des patients, l'état validé et les affaires réglementaires mais aussi leur permettre de se poser les bonnes questions sur le changement et ainsi rédiger et mettre en place un Change Control plus robuste et pertinent.

## 1. Sélection du process pilote

Ce projet a commencé par la sélection d'un process pilote. Pour cela il a fallu prospecter auprès des différents process afin de sélectionner le plus pertinent c'est-à-dire celui dont le besoin et la motivation sont les plus forts.

Plusieurs réunions avec les responsables de chaque process ont été utiles afin de définir les ressources allouables par leur département à ce projet.

En effet les personnes qui participeront à l'élaboration de l'outil augmenteront par conséquent leur charge de travail.

Le process sélectionné, pour être pilote de ce projet, est celui dont les Change Control étaient les plus sensibles pour la qualité de notre produit.

Puis, une équipe projet a été montée en accord avec le responsable du process sélectionné.

## 2. Création d'une équipe d'expert

Il est essentiel afin de créer un outil spécifique d'un process, de rassembler une équipe pluridisciplinaire ayant une grande connaissance des différentes problématiques et spécificités du process.

Dans cet objectif l'équipe projet était composé de :

- 2 spécialistes « Assurance Qualité » du process concerné et du process validation
- 2 spécialistes « Production » du process (Responsable du process et Technicien du process)
- Le responsable du process de Change Control

L'ensemble de ces spécialistes a été sélectionné grâce à l'intérêt et à la motivation qu'ils ont émis par rapport à ce projet.

## 3. Analyse des FMECA et immersion au sein du process

Pour créer cet outil, il a fallu prendre connaissance des FMECA du process qui recensent et cotent les attributs qualité critiques du process ou CQA. Ces CQA sont les éléments du process sur lesquels le moindre changement impacte la qualité des produits, la sécurité des patients, l'état validé et/ou les affaires réglementaires.

Il a fallu aussi prendre connaissance des différents documents en rapport avec le process pilote, afin de mieux le connaître et ainsi pouvoir identifier plus facilement les impacts que peuvent avoir un changement sur lui.

Cependant analyser les FMECA ou la documentation d'un process ne suffit pas à le comprendre pour cela il faut aller directement sur le terrain afin d'observer le fonctionnement réel des équipements, des flux de produits et du personnel. Lors d'immersion au sein de process il est essentiel d'échanger avec les différents opérateurs et techniciens afin de comprendre leurs actions sur le process ainsi que leurs problématiques qui peuvent être soit des points d'amélioration, soit des points critiques pouvant être impactés indirectement par un changement.

## 4. Développement de l'outil

Le développement de l'outil a consisté à réaliser une série de réunions de travail avec l'équipe projet afin de définir l'outil le plus adapté au besoin et le moyen de le plus pertinent pour créer cet outil.

#### 4.1. Le besoin

Les collaborateurs responsables de la rédaction d'un Change Control ont besoin d'un outil qui soit visuel, pratique et facile d'utilisation, exhaustif, et spécifique de leur process.

De plus l'objectif était de trouver un outil qui se comprend bien et se complète rapidement afin que les collaborateurs aient envie de s'en servir.

Afin de répondre à ce cahier des charges, l'équipe projet a décidé de créer une Checklist Excel qui sera mise en annexe du document de Change Control.

#### 4.2. La création

La création de la Checklist a débuté par cartographier le process afin de le rendre visuel. Pour cela il a été intéressant de créer la figure 18, qui représente les CQA en lien avec chaque étape du process.

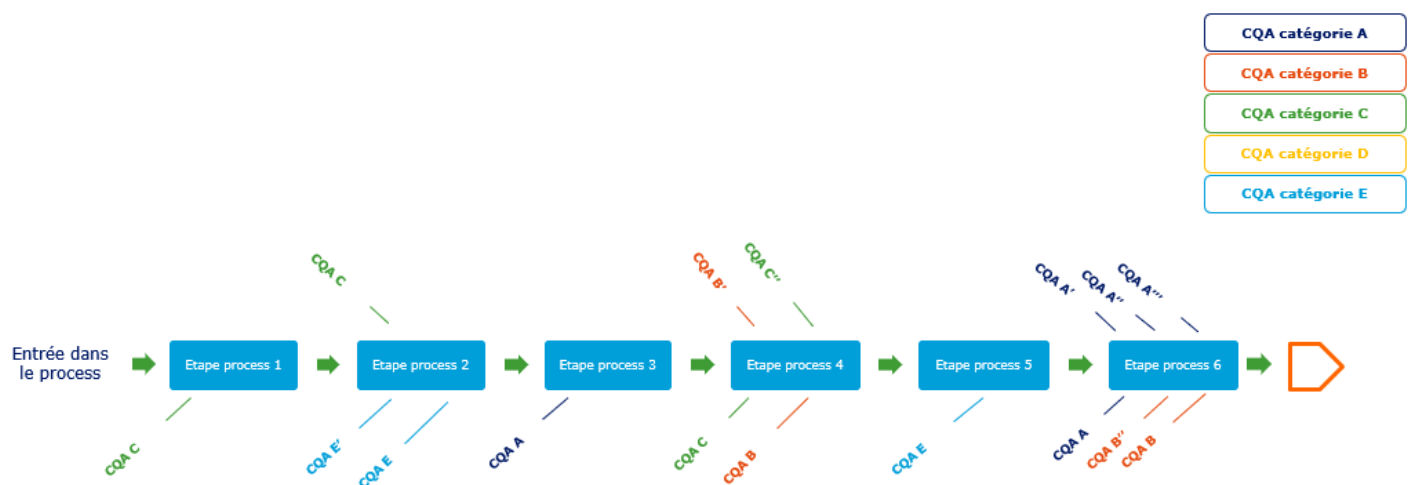


Figure 18- Représentation graphique du process

Les FMECA et cette représentation graphique ont été des bases de discussion au sein de l'équipe projet afin d'identifier les éléments les plus pertinent à faire figurer au sein de la Checklist.

Pour créer cette Checklist, comme le montre la figure 19, plusieurs éléments ont été listés :

- Les étapes du process,
- Les éléments propres à chaque étape du process qui peuvent potentiellement être impactés par un changement
- Les CQAs propres à l'étape process et à ses éléments qui peuvent être impactés par un changement.

Etapes Process (sélectionner la ou les étapes process concernées ou aucune étape process concernée)	Impacts process possibles	Oui / Non	Impacts CQA possibles	Oui / Non	Impact produit?
Aucune étape process concernée	NA		NA		
Etape process 1	- Impact process possible 1' - Impact process possible 1'' - Impact process possible 1'''		- CQA A - CQA B - CQA C		

**Figure 19- Checklist spécifique d'un process : partie impact potentiel produit et patient**

Puis à partir de cette base de travail des discussions, sur la pertinence et/ou la compréhensibilité des différents impacts process possible, ont été menées.

Cette première partie évaluait les impacts potentiels du changement sur la qualité des produits et la sécurité des patients, mais aucune évaluation de l'impact potentiel sur l'état validé du process n'est réalisée.

Un second onglet a été créé, dans la Checklist Excel, traitant du potentiel impact validation. Cet onglet, représenté par la figure 20, est composé de questions à se poser pour identifier si le changement impacte l'état validé du système et le rationnel attendu s'il l'impacte.

Impacts potentiels Validation	Oui / Non	Rationnel attendu
Est-ce que le changement concerne l'ajout, la suppression ou le remplacement d'un système critique?		Qualification équipement
Le changement concerne-t-il une modification physique d'un équipement qualifié ?		Qualification équipement
Le changement concerne-t-il la modification d'un paramètre critique d'un système qualifié ?		Qualification équipement
Y a-t-il un impact IT?		Qualification IT
Le changement concerne-t-il un élément en contact direct avec le produit ?		Validation Produit / Stabilité / RA
Le changement concerne-t-il un temps validé process ?		Validation Produit / APS / Stabilité

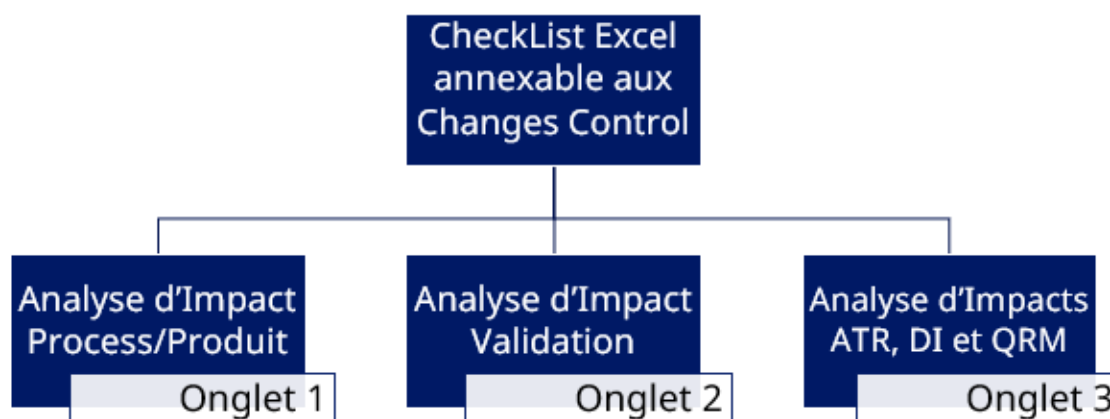
**Figure 20- Checklist spécifique d'un process : partie impact potentiel sur la validation**

Afin de compléter la Checklist, un dernier onglet permettant de se poser des questions sur l'intégrité des données, le suivi des données et le management du risque qualité a été ajouté. Ce dernier onglet, représenté par la figure 21, a pour objectif de renforcer l'argumentaire lors de l'évaluation du risque inerrant au changement.

Impacts Data Integrity		Oui / Non	Impacts Audit Trail Review		Oui / Non
Attribuable	Y a-t-il un impact sur l'identification de qui a fait quoi, quand et comment ?		Est-ce un nouveau système IT? (vérifier dans la SOP)		
Lisible	y-a-t-il un impact sur la lisibilité, la compréhension et le détail des données ?		Modifie-t-on des données critiques pour la libération des lots ou la façon dont elles sont gérées?		
Contemporain	Le changement impacte-t-il la façon d'enregistrer les données brutes ?		Crée-t-on de nouvelles données critiques pour la libération des lots?		
Original					
Exact	Le changement entraine-t-il un risque de perte ou de modification des données (y compris sur la détection de ces problèmes à la revue) ?		Impacts QRM		Oui / Non
Complet			Est-ce que le changement remet en cause les mitigations ?		
Cohérent	Le changement impacte-t-il la chronologie ou la séquence de saisie des données ?		Est-ce que le changement remet en cause les détections?		
Durable	Le changement impacte-t-il l'accessibilité et l'utilisation des données dans plusieurs dizaines d'années ?		Est-ce que le changement remet en cause l'occurrence?		
Disponible					

*Figure 21- Checklist spécifique d'un process : partie impact potentiel sur la DI, l'ATR et le QRM*

La figure 22 illustre l'arborescence de la Checklist développée par l'équipe projet lors des différentes réunions de travail.



*Figure 22- Arborescence de la Checklist Excel*

#### 4.3. Le teste

Tester la Checklist, permet de vérifier si le nouvel outil répond aux attentes pour lesquels il a été développé.

Pour cela l'équipe projet a réalisé le traitement de quelques Change Control, afin de vérifier si la Checklist était pertinente et apportait une plus-value lors du traitement d'un Change Control.

L'ensemble des tests ont été concluants, ce qui a permis à l'équipe projet de passer à l'étape d'implémentation de la Checklist dans le process concerné.



## 5. Implémentation de l'outil

L'implémentation de la Checklist au sein du process consiste à :

- Trouver un emplacement numérique pour que la Checklist soit accessible à l'ensemble du process.
- Communiquer sur la Checklist afin qu'elle soit largement utilisée lors de la rédaction des Change Control.

### 5.1. Accessibilité de la Checklist

L'accessibilité rapide et facile de la Checklist est essentielle afin qu'elle soit largement utilisée par les acteurs du process.

Cependant plus il y a de personnes qui ont accès à un document, plus il y a de risque qu'il soit altéré lors de son utilisation. Il a donc été décidé de protéger les onglets du fichier Excel par un mot de passe, ainsi seulement des modifications autorisées peuvent être réalisées sur la Checklist.

Une fois la protection de l'intégrité de la Checklist assurée il a été décidé de la mettre à disposition sur la plateforme de partage interne à l'entreprise dans l'espace dédié au Change Control.

### 5.2. Communication sur la Checklist

La communication sur la Checklist a permis d'informer, sur son existence, l'ensemble des acteurs du process n'ayant pas participé à sa conception.

Cette communication a été réalisée de manière écrite via des mails d'information et orale via des sessions de partage présentant la Checklist.

Ces sessions de partages ont consistés à présenter le contexte dans lequel cet outil a été créé, la façon de l'utiliser, ses fonctions et ses avantages mais aussi où le trouver. Afin de rendre ce partage plus visuel et pratique il est essentiel de faire manipuler la Checklist. Cet exercice a consisté à faire aller chercher la Checklist sur la plateforme de partage interne à l'entreprise dans l'espace dédié au Change Control puis à traiter un exemple de Change Control.

Afin de favoriser l'utilisation de la Checklist il a été décidé de réaliser un guide d'utilisation de la Checklist reprenant la façon de l'utiliser, ses fonctions et contenant une liste de personnes à contacter en cas de difficultés pour compléter certaines parties de la Checklist. Ce guide a été mis à disposition, avec la Checklist Excel, sur la plateforme de partage interne à l'entreprise dans l'espace dédié au Change Control.

De plus, des réunions de partage périodiques d'une trentaine de minutes avec les AQ du process ont été mises en place afin qu'ils puissent partager leurs expériences sur l'utilisation de la Checklist mais aussi rappeler que l'utilisation de la Checklist doit être systématique lorsqu'un Change Control est ouvert.

## 6. Suivi de l'utilisation de l'outil

Pour suivre l'implémentation de la checklist au sein du process, des réunions périodiques avec l'équipe projet ont été programmées.

Ces réunions périodiques avaient pour objectif d'ancrer la Checklist au sein du process et ont permis de faire remonter des améliorations et des points bloquants à l'utilisation de cette Checklist.

L'ancrage est aussi passé par les réunions de suivi périodiques avec les AQ du process, abordées précédemment.

## III. Discussions

### 1. Les limites et difficultés du projet

La limite principale de ce projet est de le mettre en place dans un process qui ne possède pas de FMECA.

Lorsque cette situation est apparue, il a décidé de créer une Checklist à partir de Brainstorming regroupant des membres du process concerné calqué sur l'équipe projet décrite plus haut. La création de la Checklist fut compliquée car il a fallu cerner les besoins et les difficultés principales des membres du process rédigeant des Change Control. L'objectif était de trouver des questions permettant de les orienter sur la bonne façon d'aborder le changement mais celles-ci ne devaient pas les enfermer dans un cadre dans lequel ils se reposeraient, ce qui aurait eu l'effet inverse à celui désiré, c'est-à-dire les forcer à se poser les bonnes questions, questions qui permettent de couvrir l'ensemble des potentiels risques que peut produire le changement sur la qualité des produits ou la sécurité des patients.

Une autre limite rencontrée lors de la création de cet outil est la disponibilité des différents membres de l'équipe projet. Malgré des réunions prévues très à l'avance, les aléas des emplois du temps et des priorités entraînent souvent l'absence de certains membres, ce qui peut créer un décalage entre les membres de l'équipe, en termes de niveau de maturité sur le projet et sur l'avancée du projet. Afin de ne pas créer de décalage trop important au sein de l'équipe, il a été essentiel de faire un compte rendu de réunion à chaque fois, récapitulant les discussions, points d'amélioration et modifications abordées lors de la réunion de travail mais aussi les prochaines étapes et les objectifs pour la prochaine réunion de travail.

Enfin le manque de connaissances concernant le process au début de la mission, malgré une immersion en son sein, entraîne des difficultés à être pertinent lors des premières interventions. Cependant grâce aux différentes explications des membres de l'équipe projet et à un gain de maturité sur le sujet, il est possible de devenir plus pertinent et de faire des propositions intéressantes.

### 2. Les réussites du projet

Ce projet a été une réussite de par l'amélioration de la robustesse de l'ensemble des Change Control du process pilote. En effet d'après le retour des utilisateurs, le contenu des Change Control est plus robuste grâce à la Checklist et engendre moins de commentaires sur les évaluations d'impacts : qualité produit, sécurité patient et état validé, de la part de l'évaluateur du Change Control.

Ces bons résultats ont permis d'étendre, pour l'instant, cet outil à trois process de l'entreprise où il a été développé.

Son implémentation s'est faite de manière progressive au sein des différents services mais a réussi et dans les process où l'implémentation est la plus ancienne, cette Checklist est ancrée et est largement utilisée.

De plus chaque réunion de travail a porté ses fruits et a permis de faire progresser le projet dans la bonne direction. Les membres des différentes équipes projet ont toujours été motivés et source d'idées malgré l'étalement de ce projet dans le temps.

Lors des réunions de suivi de l'utilisation de la Checklist certaines problématiques sont apparues comme :

- Une utilisation de la Checklist qui n'était pas claire et évidente, car il manquait une ligne « aucune étape process concernée » et obligeait donc les utilisateurs soit à renseigner une étape process fictive soit à renseigner toute la Checklist.
- La manière d'annexer la Checklist qui n'était pas claire et évidente, car certains utilisateurs de la Checklist créaient une annexe par onglet, alors qu'il faut créer une annexe pour l'ensemble des onglets de la Checklist.
- Certains utilisateurs de la Checklist, l'avaient enregistrée sur leur ordinateur et donc lorsqu'une nouvelle version de la Checklist était téléchargée sur la plateforme de partage interne à l'entreprise dans l'espace dédié au Change Control, ils ne profitaient des mises à jour provenant directement de leurs expériences d'utilisation.

Mais l'équipe projet a toujours su être réactif afin de rendre l'utilisation de cet outil simple et abordable par tous, en réalisant des mises à jour soit de la Checklist soit du guide d'utilisation, mais aussi en communiquant sur les différentes modifications lors des réunions de suivi avec les AQ du process.

Les autres satisfactions de ce projet sont qu'il a permis :

- de rendre l'identification des personnes pertinentes à consulter, pour obtenir des informations sur les impacts potentiel du changement, plus facile et rapide.
- de se poser les bonnes questions lors de l'évaluation du risque ainsi que de la remplir plus facilement lors de sa rédaction durant le Change Control.

Cet outil répond aux attentes des collaborateurs et a permis d'améliorer significativement la qualité et la robustesse des Change Control de l'entreprise où il a été implémenté. Son implémentation au sein de l'entreprise continue, jusqu'à ce qu'il soit implémenté dans l'ensemble des process de l'entreprise.

## CONCLUSION

Tout au long de cette thèse, il a été mis en évidence les rapports étroits qui existent entre la maîtrise des changements et la gestion du risque ainsi qu'une proposition d'outil afin d'améliorer l'évaluation du risque au sein des Change Control.

Les changements au sein de l'industrie pharmaceutique peuvent provenir d'une volonté d'amélioration continue avec une recherche de performance de l'industriel mais plus généralement, ces changements sont dû à une augmentation des exigences réglementaires, en terme de qualité de fabrication, qualité de traçabilité et stockage de la donnée.

Les retours d'inspection publiés par la MHRA, qui est une agence représentative de la politique européenne en termes de contrôle des industries de santé, ont permis de constater l'intérêt important que portent ces autorités de santé à la maîtrise des changements et la gestion du risque.

Au sein de l'industrie pharmaceutique le risque est géré de plusieurs manières mais ce qui reste immuable c'est son identification et sa cotation. En effet, il est essentiel d'identifier le risque que peut engendrer le processus de production sur la qualité du produit et la sécurité des patients mais aussi de le coter afin de le hiérarchiser. Cela permet à l'industriel de concentrer et accentuer ses efforts sur les risques possédant un haut niveau d'occurrence et de sévérité mais un faible niveau de détectabilité. Pour réussir à allier ces deux notions, l'outil des FMECA est largement utilisé.

Ces FMECA identifient et cotent des risques pour un certain état validé du process de fabrication (équipements, méthodes, locaux, etc). Lorsqu'un changement est effectué, il peut affecter cet état validé et donc engendrer potentiellement un nouveau risque. C'est pour cela que lors des Change Control il faut évaluer le potentiel risque engendré par notre changement et, si ce risque existe, il faut le gérer afin de le rendre acceptable.

C'est dans l'optique d'identifier et d'évaluer au mieux ces potentiels risques que cet outil basé sur les FMECA a été créé. Il permet de partir d'un état du process où les risques sont identifiés, maîtrisés ou éliminés et de se poser les bonnes questions comme : est-ce que notre changement peut faire ressurgir ou apparaître un nouveau risque à telle ou telle étape du process ?

Cependant avec cet outil a une principale limite, qui est de le développer pour un process qui ne possède pas de FMECA.

Le développement de cet outil a été un travail collaboratif, qui continue à plusieurs niveaux. En effet son amélioration afin de le rendre toujours plus performant et son déploiement aux autres process de l'entreprise est actuellement toujours en cours.

L'intérêt de cet outil se trouve aussi dans sa capacité à être une base de discussion, lors de prochaines inspections, afin de mieux justifier et défendre la manière dont les changements sont gérés au sein de l'entreprise où il a été implémenté.

## BIBLIOGRAPHIE

- (1) ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [cité 21 fev 2021 ]. Disponible sur : [https://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/\(offset\)/3#paragraph\\_4773](https://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/(offset)/3#paragraph_4773)
- (2) Eudralex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (gmp) Guidelines. [cité 21 fev 2021 ]. Disponible sur : [https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en)
- (3) ICH Official web site : ICH. [cité 21 fev 2021 ]. Disponible sur : <https://www.ich.org/page/history>
- (4) GROUP 2: - PIC/S picscheme.org - Recherche Google. [cité 21 fev 2021 ]. Disponible sur : [https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&sxsrf=ALeKk03Pk\\_5aclqiwEhmRlB270niWCIONQ%3A1613926635376&ei=65AyYMe9FoKWasi1m8AD&q=GROUP+2%3A+-+PIC%2FS+picscheme.org+&oq=GROUP+2%3A+-+PIC%2FS+picscheme.org+&gs\\_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EAMyBQghEKABOgcIIRAKEKABOgQIIRAVUMkoWOQ0YME4aAFwAHgAgAGSAYgB1AeSAQM2LjSYAQCGAQGqAQdnd3Mtd2l6wAEB&sclient=gws-wiz&ved=0ahUKEwiH362eufvuAhUCixoKHcjaBigQ4dUDCAw&uact=5](https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&sxsrf=ALeKk03Pk_5aclqiwEhmRlB270niWCIONQ%3A1613926635376&ei=65AyYMe9FoKWasi1m8AD&q=GROUP+2%3A+-+PIC%2FS+picscheme.org+&oq=GROUP+2%3A+-+PIC%2FS+picscheme.org+&gs_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EAMyBQghEKABOgcIIRAKEKABOgQIIRAVUMkoWOQ0YME4aAFwAHgAgAGSAYgB1AeSAQM2LjSYAQCGAQGqAQdnd3Mtd2l6wAEB&sclient=gws-wiz&ved=0ahUKEwiH362eufvuAhUCixoKHcjaBigQ4dUDCAw&uact=5)
- (5) ISO - Organisation internationale de normalisation [Internet]. ISO. [cité 21 fev 2021 ]. Disponible sur : <http://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/home.html>
- (6) CFR - Code of Federal Regulations Title 21 [Internet]. [cité 21 fev 2021 ]. Disponible sur : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=211&showFR=1>
- (7) Définitions : changement - Dictionnaire de français Larousse. [cité 22 fev 2021 ]. Disponible sur : <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/changement/14612>
- (8) Changement - Définitions, synonymes, conjugaison, exemples | Dico en ligne Le Robert. [cité 22 fev 2021 ]. Disponible sur : <https://dictionnaire.lerobert.com/definition/changement>
- (9) Guide-BPF\_Mai 2019\_4.pdf
- (10) Partie III Annexe 2 du Guide-BPF\_Mai 2019\_4.pdf page 126
- (11) Annexe 15 « Qualification et Validation » chapitre 11 « Contrôle des changements » page 375 du Guide-BPF\_Mai 2019\_4.pdf
- (12) Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF). [cité 22 fev 2021 ]. Disponible sur : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/68527>
- (13) Chapitre I « système qualité pharmaceutique » page 13 du Guide-BPF\_Mai 2019\_4.pdf
- (14) ICHQ10.pdf. [cité 22 fev 2021 ]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/searchengine/generalsearch?SearchText=ICH+Q10&ok=Valider>
- (15) Novo Nordisk. Corporate Procedure – Maitrise des Changements
- (16) How to improve product lifecycle management : slide 14 de la presentation-lifecycle-cmc-management-ich-q12-progress-date-jean-louis-robert-graham.pdf
- (17) Définitions : risque - Dictionnaire de français Larousse. [cité 08 mars 2021 ]. Disponible sur : <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/risque/69557>

- (18) Définitions : danger - Dictionnaire de français Larousse. [cité 08 mars 2021 ]. Disponible sur : <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/danger/21607>
- (19) Partie III Annexe 2 du Guide-BPF\_Mai 2019\_4.pdf : ICH Q9 « Gestion du Risque Qualité »
- (20) ISO 9001-2015 pdf. [cité 08 mars 2021 ]. Disponible sur : <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9001:ed-5:v2:fr>
- (21) ISO 31000 : 2018(fr), Management du risque — Lignes directrices. [cité 27 mars 2021 ]. Disponible sur : <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:31000:ed-2:v1:fr>
- (22) ICH Official web site : ICH. [cité 08 mars 2021 ]. Disponible sur : <https://ich.org/page/ich-q8q9q10-guidelines>
- (23) Brainstorming : technique et méthode pour trouver des idées créatives. [cité 15 mars 2021 ]. Disponible sur : <https://www.manager-go.com/gestion-de-projet/dossiers-methodes/remue-meninges> et <https://www.previnfo.net/sections.php?op=viewarticle&artid=47>
- (24) Méthodes et outils des démarches qualité pour les établissements de santé. [cité 16 mars 2021 ]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_272145/fr/methodes-et-outils-des-demarches-qualite-pour-les-etablissements-de-sante](https://www.has-sante.fr/jcms/c_272145/fr/methodes-et-outils-des-demarches-qualite-pour-les-etablissements-de-sante)
- (25) Méthode des 5M Diagramme Ishikawa PDF, analyse des risques, gestion de projet | Appvizer. [cité 15 mars 2021 ]. Disponible sur : /magazine/operations/gestion-de-projet/5-m-une-gestion-de-projet-sans-problemes
- (26) AMDEC : mode d'emploi... – QUALIBLOG | Le blog du manager QSE. [cité 17 mars 2021 ]. Disponible sur : <https://qualiblog.fr/outils-et-methodes/amdec-mode-demploi/>
- (27) Études des dangers : arbre de défaillances (méthode d'analyse détaillée des risques ADR). [cité 18 mars 2021 ]. Disponible sur : <https://www.techniques-ingenieur.fr/fiche-pratique/environnement-securite-th5/icpe-repondre-aux-exigences-reglementaires-dt27/etudes-des-dangers-arbre-de-defaillances-methode-d-analyse-detaillee-des-risques-adr-0535/>
- (28) Etapes 4 à 6 de l'HACCP. [cité 19 mars 2021 ]. Disponible sur : [http://www.haccp-guide.fr/etapes\\_haccp2.htm](http://www.haccp-guide.fr/etapes_haccp2.htm)
- (29) Partie III Annexe 2 du Guide-BPF\_Mai 2019\_4.pdf : ICH Q9 « Gestion du Risque Qualité » Annexe I.
- (30) Novo Nordisk. Corporate Procedure – Gestion des Risques Qualité
- (31) Good manufacturing practice inspection deficiencies. [cité 13 mai 2021 ]. Disponible sur : <https://www.gov.uk/government/statistics/good-manufacturing-practice-inspection-deficiencies>

## ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) PERDRIAT Arthur .....

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 : 21200786

N° Thèse : 61

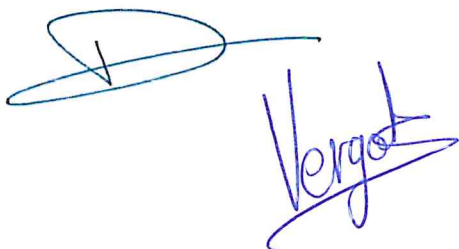
Nom et Prénom : PERDRIAT Arthur

Sujet : Comment évaluer les risques dans les Change Control :

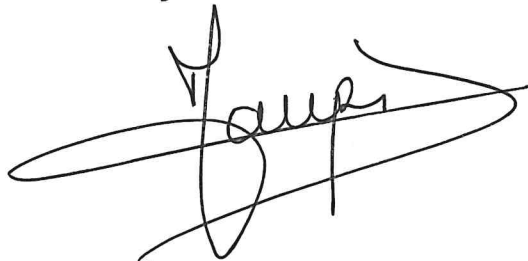
Mise en place d'un outil basé sur les FMECA

Tours, le : 15/07/21

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



Vu et Transmis :  
Le Doyen





PERDRIAT Arthur	N°61
<p align="center"><b>COMMENT EVALUER LES RISQUES DANS LES CHANGE CONTROL : MISE EN PLACE D'UN OUTIL BASE SUR LES FMECA</b></p>	
<p>L'industrie pharmaceutique est régie par une réglementation stricte permettant la fabrication de produits de santé d'une qualité optimale afin de garantir leur efficacité et la sécurité des patients. Cependant, au cours du cycle de vie du médicament, des changements dans le processus de fabrication peuvent intervenir et affecter la qualité du médicament et/ou la sécurité des patients. C'est la raison pour laquelle les textes réglementaires opposables exigent que chaque changement soit rigoureusement documenté et qu'une évaluation du risque que peut engendrer le changement soit réalisée.</p> <p>Les autorités compétentes accordent une attention particulière lors de leurs inspections, à la maîtrise du changement. Des écarts à la réglementation sont régulièrement constatés, notamment sur l'aspect évaluation du risque inerrant au changement.</p> <p>Cette thèse a pour objectif de proposer un outil, basé sur les FMECA et permettant d'aider à l'élaboration d'une évaluation du risque plus robuste lors de la réalisation d'un Change Control. Les différentes étapes de création et de mise en place d'un tel outil, ainsi que les points forts et les limites d'une telle stratégie sont exposés.</p>	
<p align="center"><b>MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY</b></p> <p>Assurance Qualité Opérationnel, Change Control, Maîtrise du changement, Gestion des changements, Evaluation du risque, Gestion du risque</p>	
<p align="center"><u><b>JURY</b></u></p> <p>PRÉSIDENT : Mme. Emilie ALLARD-VANNIER, Pharmacien, Maître de conférences, UFR Sciences pharmaceutique – TOURS</p> <p>MEMBRES : Mme. Jackie VERGOTE, Pharmacien, Maître de conférences, UFR Sciences pharmaceutique – TOURS</p> <p>Mme. Sabrina DI VICO, Pharmacien Production, Laboratoire Léo Pharma – VERNOUILLET</p> <p>Mme. Hélène MOLLET, Associate Manager Assurance Qualité, Laboratoire Novo Nordisk – CHARTRES</p>	
<p>DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Vendredi 9 juillet 2021 à UFR des Sciences Pharmaceutiques - TOURS</p>	