



PRODUCTION: Procédures d'amélioration continue

Production: Procédures d'amélioration continue

❖ OBJECTIFS

- Enoncer les principes, les méthodes et la réglementation régissant les procédures d'amélioration continue
- Sensibiliser à la gestion du **risque qualité** tout au long du développement et du cycle de vie du médicament
- Montrer que l'amélioration continue touche autant à la qualité du médicament qu'à celle de l'organisation de l'industrie qui le produit et son système de management de la qualité
- Expliquer que l'amélioration continue est une recherche permanente de solutions techniques et organisationnelles pour garantir le maintien de la **qualité, de la sécurité et de l'efficacité du médicament** qui va de pair avec celui de la robustesse des procédés de production
- Expliquer qu'il n'y a pas **d'amélioration continue sans formation continue du personnel** pour appréhender les problèmes de qualité

Production: Procédures d'amélioration continue

❖ SOMMAIRE

❑ 1. DEFINITION ET PRINCIPES FONDAMENTAUX

- ❑ 2. La maîtrise des changements durant le cycle de vie du médicament depuis son entrée en développement et pendant son cycle de vie dont on différenciera :
 - Les procédures de « **change control** » applicable au développement, durant la production et le cycle de vie du médicament utilisant les principes du « **Quality by Testing** » et du « **Quality By Design** »,
 - les aspects qualité et réglementaires avant et après enregistrement,
 - le « **change management** » qui est une organisation managériale pour maîtriser et accompagner le changement
- ❑ 3. La gestion des déviations, le traitement des résultats OOS & OOT suivant une approche unique, quel que soit le stade du cycle de vie du médicament, l'objectif étant la **gestion du risque qualité et de ses impacts sur la sécurité et l'efficacité**.
- ❑ 4. Revue Qualité du Produit : L'intérêt et la nécessité de la conduire afin de prévenir les défauts qualité
- ❑ 5. La robotisation et de la digitalisation L'impact sur l'amélioration continue - Passage à la **Pharma 4.0**
- ❑ 6. L'Intégrité des Données L'importance De son maintien durant la production et le contrôle

Production: Procédures d'amélioration continue

DEFINITIONS ET PRINCIPES FONDAMENTAUX



Production: Procédures d'amélioration continue

➤ INTRODUCTION

L'amélioration continue de la qualité dans l'industrie pharmaceutique est une préoccupation technique et réglementaire qui accompagne la recherche, le développement, la production et la distribution d'un médicament, elle s'impose ensuite durant toute la durée de vie du médicament.

Les étapes conduisant un médicament de la recherche jusqu'à la production, puis l'accompagnant durant son cycle de vie, sont soumises aux règles et aux exigences des bonnes pratiques de laboratoire et de fabrication (BPL/BPF).

Les bonnes pratiques concernent tous les domaines de l'industrie pharmaceutique: le laboratoire (analyse, contrôle qualité, stabilité, toxicologie, pharmacocinétique, pharmacologie), la fabrication (études de procédé, atelier pilote, ligne de fabrication et de conditionnement, magasins), la documentation (données brutes, rapports, dossiers de fabrication, bases de données informatisées, procédures), les expéditions et le transport, les équipements et les installations.

Tout changement, toute déviation, par rapport à une méthode, à un procédé, à un environnement de fabrication ou de stockage et même de mode de transport, nécessite d'évaluer les impacts en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité du médicament. Ceci est un des principes de base du management de la qualité qui inclut la gestion du risque (qualité, sécurité, efficacité). (ICH Q9)

Production: Procédures d'amélioration continue

➤ INTRODUCTION (suite)

- ❖ Le changement est un facteur d'amélioration continue dans l'industrie, il est dicté par des considérations à la fois techniques, stratégiques et commerciales.
- ❖ Le changement est inhérent à l'évolution d'un procédé de fabrication, à l'amélioration de la qualité d'un produit, à la rationalisation de son procédé et de ses coûts de production, à la variation de l'approvisionnement en matières premières, aux transferts de technologie de site à site et/ou vers la sous-traitance .
- ❖ Le changement participe également à l'amélioration du potentiel des outils de production avec la modernisation et l'automatisation des équipements et des installations (robotisation & IA) et aussi, à la mise en place de la production en continu.
- ❖ Le changement, pour être réussi, doit être partagé par tous les acteurs concernés, pour ce faire, il doit faire l'objet d'une information, il doit être expliqué et justifié, il doit être partagé de manière à éviter la résistance au changement.
- ❖ Tout changement comporte des risques, ceux-ci doivent être évalués, gérés, traités et contrôlés. A cette fin, une organisation doit être mise en place. C'est la maîtrise des changements. (Change management)

Production: Procédures d'amélioration continue

➤ INTRODUCTION (suite)

- ❖ Tout système de production et de contrôle peut subir des variations ou des déviations. Ceci peut correspondre à des fluctuations pouvant provenir d'un manque de robustesse technique ou de reproductibilité, ce qui peut nécessiter de procéder à des mesures de correction.
- ❖ Les variations et les déviations peuvent être mesurées lors des contrôles par l'écart obtenu par rapport aux spécifications établies pour le produit (principe actif ou médicament) et peuvent donner lieu, soit à une analyse de tendances, soit à une analyse d'impact des déviations.
- ❖ La variation peut ainsi se trouver dans la marge dite normale des tendances de variation, soit se trouver en dehors des tendances attendues (**OOT=out of trend**) tout en restant dans les limites supérieures ou inférieures des spécifications. Cette situation impose ou non d'enclencher des actions correctives de manière à éviter une évolution vers une variation en dehors des spécifications (**OOS = Out Of spécification**).
- ❖ Lorsqu'une variation peut entraîner des résultats en dehors des spécifications, une analyse de criticité s'impose et peut conduire dans le cas le plus critique pour la qualité et la sécurité à une décision de non-conformité entraînant le rejet du produit et/ou une modification de procédé ou de méthode.

CONTROLE & QUALITE

PRODUITS
NON-
CONFORMES

Production: Procédures d'amélioration continue

➤ INTRODUCTION (suite)

- ❖ L'analyse des variations et de leurs tendances, ainsi que le suivi des changements font l'objet d'une analyse statistique lors de la Revue Qualité du Produit/Procédé. Cette analyse est recommandée réglementairement car elle permet d'agir sur le maintien de la qualité du produit pharmaceutique. (Annexe 15 des BPF)
- ❖ Une déviation peut être le résultat du non-respect d'un protocole, d'une méthode, d'une instruction, d'une procédure; elle peut aussi provenir d'une défaillance technique ou humaine, d'un manque de connaissance ou de formation.
- ❖ Une déviation peut aussi résulter d'un événement fortuit, telle qu'une panne affectant un ou des équipements de production ou leur environnement causé ou non par un défaut de maintenance.
- ❖ Toute déviation doit faire l'objet d'une analyse des causes et d'impacts et déboucher sur des actions de correction et de prévention. C'est la gestion des déviations. (CAPAs)
- ❖ La maîtrise des Changements, la gestion des Déviations et la Revue Qualité du Produit doivent s'intégrer dans l'organisation du management de la qualité (SMQ) conformément aux dispositions réglementaires (ISO 9000, BPF ANNEXE 15) qui imposent la mise en place d'un système qualité pharmaceutique (ICHQ10). Ce système est sous la responsabilité de l'Unité Qualité et s'impose au producteur .



Production: Procédures d'amélioration continue

➤ DEFINITIONS

- ❖ **Changement en CMC* (R&D, DI** et Production)** = Toute modification programmée affectant un procédé dans le but d'en améliorer la mise en œuvre, le rendement, la qualité du produit, ou une procédure analytique de contrôle pour en améliorer les performances (capabilité). Un changement doit être étudié, qualifié et autorisé pour pouvoir être adopté. Réglementairement, un changement doit être maîtrisé; il est donc soumis à des procédures précises (change control) couvrant son instruction (analyse d'impact), puis sa qualification technique (fabrication) pour obtenir une autorisation de mise en œuvre (en routine), ce qui constitue la validation pour mise en production, si cela concerne un procédé ou la validation pour un contrôle qualité si cela concerne une méthode analytique ou un/des critère(s) d'acceptation d'attribut(s) qualité (Spécifications).
- ❖ **Qualification** = Selon la ligne directrice n°15 des BPF, la qualification est définie comme : *l'opération destinée à démontrer que tout matériel ou équipement ou encore tout procédé, utilisé pour la fabrication, le conditionnement ou le contrôle fonctionne correctement et donne des résultats attendus pour l'usage auquel il est destiné. (QI, QO QP)*
- ❖ **Validation** = La validation est définie comme : *l'établissement de la preuve, en conformité avec les principes des BPF, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet d'atteindre les résultats escomptés.*
- ❖ *CMC = Chemistry Manufacturing Control
- ❖ ** DI = Développement industriel

Production: Procédures d'amélioration continue

- ❖ **La validation** peut intervenir sur
 - Les méthodes d'analyse et de contrôle,
 - Les procédés de fabrication et de conditionnement à condition que les équipements soient qualifiés,
 - Les locaux afin de prouver qu'ils sont conformes aux exigences réglementaires,
 - Le nettoyage pour démontrer leur efficacité sur les équipements et les locaux,
 - Les systèmes informatisés confirmant ainsi qu'ils réalisent les actions pour lesquelles ils ont été créés de façon reproductible et fiable,
 - Les utilités pour assurer la qualité des auxiliaires de fabrication (eau, gaz , air) utilisés pour la fabrication des médicaments,
 - Le transport afin de démontrer que les conditions de transport n'altèrent pas les matières premières, les produits vrac et les produits finis .
- ❖ **Déviati**on = Ecart fortuit ou provoqué involontairement par rapport à la mise en œuvre d'un procédé ou d'une méthode. Un écart est donc subi ; il doit faire l'objet d'une analyse d'impact sur la qualité du produit issu du procédé ou d'une analyse de criticité sur la capabilité et le résultat de la méthode analytique. Ceci doit se traduire par une décision d'acceptation ou de refus par rapport aux spécifications. Réglementairement, une déviation doit être gérée; elle doit faire l'objet d'une enquête sur sa/ses causes et déboucher sur des mesures de prévention et de correction pour y remédier.
- ❖ **Revue Qualité du Produit** = Revue menée, soit en continu, soit régulièrement, qui consiste à vérifier la répétabilité des procédés existants et la pertinence des spécifications en cours pour les matières premières (CMA) et les produits (CQA), de manière à mettre en évidence toute évolution et à identifier toute amélioration à apporter aux produits et aux procédés.

Production: Procédures d'amélioration continue

➤ DEFINITIONS (suite)

- ❖ **Evaluation réglementaire d'un changement**: Les conséquences de tout changement doivent être évaluées par rapport à la documentation de production, de contrôle. Suivant le stade de développement ou de production, le changement de procédé ou de méthode analytique ou de spécification(s) doit être évalué par rapport à la documentation réglementaire soumises aux autorités de santé. Il peut en résulter la constitution d'un amendement à la documentation déposée ou à déposer aux autorités.
- ❖ **Instruction d'un changement de procédé** : S'agissant d'un changement touchant à la constitution ou la fabrication d'une substance active ou d'un médicament formulé conditionné ou non, l'instruction correspond à un ensemble de propositions et/ou de tests destinés à évaluer les impacts techniques sur la conduite du procédé, les impacts sur les attributs qualité des produits et les méthodes d'analyse de contrôle, les modifications à prévoir dans les instructions de fabrication et si besoin, les procédures et finalement, à évaluer les modifications éventuelles à prévoir dans la documentation réglementaire déposée ou à déposer aux autorités.
- ❖ **Qualification technique d'un changement de procédé** : Faisant suite à une instruction, c'est la mise en oeuvre du changement de fabrication et ou de constitution, conduite en conditions BPF, de manière à produire un lot de substance active ou de produit formulé, conditionné ou non, appelé lot de qualification pour le soumettre au contrôle qualité pour confirmer l'identité de ses attributs qualité définis au travers de spécifications contenues dans une monographie de contrôle. Il s'agit à la fois d'une qualification opérationnelle et d'une qualification de performance. Elle est prospective, car fondée sur les résultats de tests à atteindre avant mise en œuvre pour production de routine.

Production: Procédures d'amélioration continue

➤ DEFINITIONS (suite)

- ❖ **Autorisation d'un changement de procédé:** Délivrée par la personne qualifiée de l'unité qualité ou le pharmacien responsable, elle entérine la qualification technique après la revue de la documentation de fabrication et de contrôle produite lors de la préparation du lot de qualification et comme cette autorisation vaut validation, elle permet la mise en œuvre pour production en routine de la nouvelle version du procédé de fabrication.
- ❖ **Changement majeur/mineur:** L'aspect majeur ou mineur d'un changement est soit d'ordre technique, soit d'ordre réglementaire. Au plan technique, son classement est fonction de l'impact sur la qualité et les spécifications du produit fabriqué; au plan réglementaire, son importance s'évalue suivant qu'il entraîne ou non la mise à jour par un ou plusieurs amendements de la documentation réglementaire à déposer ou par une ou plusieurs variations de la documentation réglementaire déjà déposée à une ou plusieurs autorités réglementaires.



Production: Procédures d'amélioration continue

➤ DEFINITIONS (suite)

- ❖ **Instruction d'un changement de méthode(s) analytique(s) et/ou de spécification(s)**: Un changement de méthode(s) analytique(s) et/ou de spécifications peut être décidé, soit pour améliorer la capabilité de la méthode elle-même ou bien se référer à une exigence réglementaire nouvelle imposant un changement de spécification(s), soit être en lien avec un changement de procédé ou un résultat d'une étude de stabilité créant une situation nouvelle en ce qui concerne les attributs qualité de la substance active ou du médicament nécessitant d'apporter une modification d'un ou plusieurs critères d'acceptation des attributs qualité, ce qui peut s'accompagner d'un changement de méthode analytique pour en assurer la détermination qualitative et ou quantitative.
- ❖ **Validation d'une procédure analytique** : La validation d'une méthode analytique, qu'elle résulte ou non d'un changement de méthode ou de spécification, consiste à conduire un ensemble de tests destinés à assurer principalement sa spécificité, sa précision, sa justesse, sa linéarité, sa robustesse, son domaine de variation de la mesure et à déterminer les limites de détection et de quantification selon les guidelines en vigueur (ICH Q2A, Q2B, Q6A, Q6B). Elle peut être complétée par des tests de reproductibilité, de précision intermédiaire et de fiabilité dans une étude inter-laboratoire, de manière à préparer un transfert de technologie (de la R&D vers la production) ou un changement de site. Ces tests constituent une certification en vue d'une adoption pour le contrôle de qualité en routine.
- **Note**: ICH Q2A et Q2B sont réunies sous une seule guideline Q2(R1) actuellement en cours de révision et s'accompagnera d'une nouvelle directive ICHQ14 (prise en compte du PAT)



Production: Procédures d'amélioration continue

➤ **Bibliographie générale recommandée**

Continuous improvement concepts as a link between Quality assurance and implementation of cleaner production. Case study in the pharmaceutical industry Z. Boltic' and al. (2016) Chem. Ind. Chem. Engineering 22(1) 55-64

Improvement of manufacturing operations through a Lean Management approach. A case study in the pharmaceutical industry M.E. Nenni, L. Giustiniano and L. Pirolo 2014 Int. J. Eng. Bus, Management 6,24 DOI 10-5772/59027

➤ **Réglementation**

- **Bonnes pratiques de fabrication partie III- ANSM août 2023**
 - **Amélioration continue des performances du procédé et de la qualité du produit**
 - **Amélioration continue du système qualité pharmaceutique**
- **Annexe 15 des BPF: Principes de qualification et de validation**

Production: Procédures d'amélioration continue

LA MAITRISE DES CHANGEMENTS DE PROCEDES ET DE SPECIFICATIONS



Production: La maîtrise des changements

➤ TYPES DE CHANGEMENTS

- **Changement de Procédé de Fabrication/conditionnement :**

Toute modification affectant le principe, les conditions de mise en œuvre, la taille de fabrication du procédé de préparation du principe actif ou du produit pharmaceutique, l'approvisionnement, la qualité et la nature des matières premières, la qualité ou la nature des produits intermédiaires, le mode, la taille, l'équipement et la nature des matériaux du conditionnement. Toute adaptation résultant d'un changement d'appareillage ou d'équipement associé ou non à un changement de site de fabrication, incluant la sous-traitance, constitue un changement de procédé. Ceci implique une mise à jour des instructions de fabrication et ou de conditionnement.

- **Changement de Spécifications :**

Les spécifications étant constituées par les tests analytiques de contrôle et les critères d'acceptation assurant le contrôle de la qualité des produits, tous changements les affectant concernent le principe actif, ses intermédiaires isolés (starting material, intermédiaire-clé), ses matières premières, son conditionnement, ainsi que le dosage, la forme, la présentation, les excipients et le conditionnement du produit pharmaceutique, dès lors que ces modifications impactent leurs attributs qualité. Toutes ces modifications se traduisent, soit par un changement de méthode analytique, soit par un changement de critère(s) d'acceptation, ou les deux associés, ce qui implique une mise à jour des procédures analytiques et/ou de la monographie de contrôle.

Production: La maîtrise des changements

➤ SITUATIONS DE CHANGEMENT

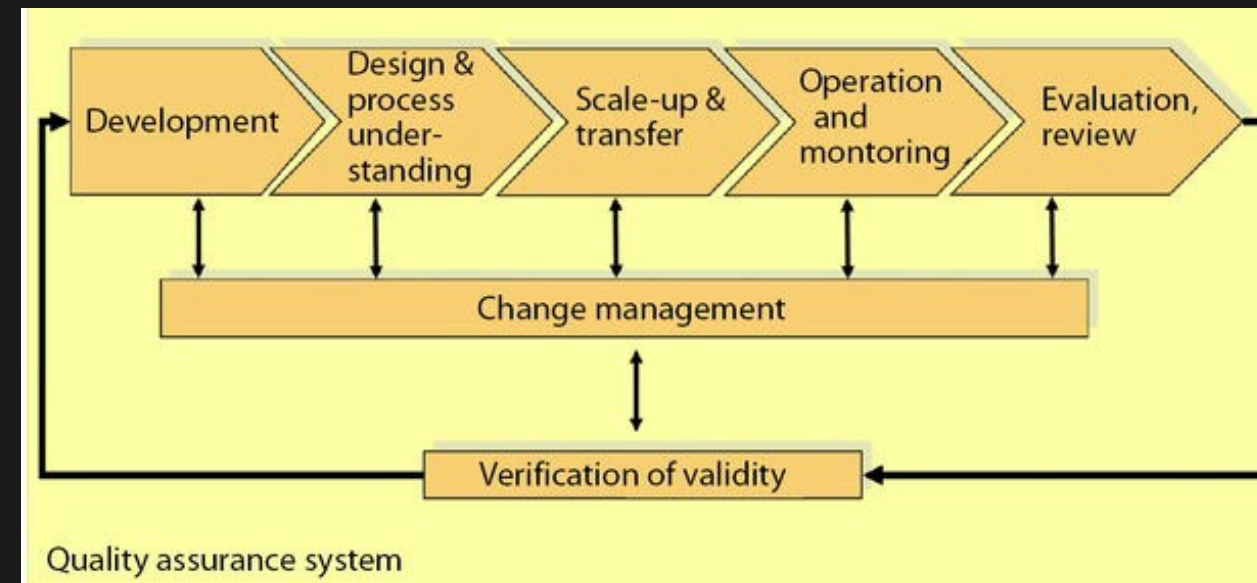
• Au cours du développement du médicament :

C'est le principe de la mise au point d'un procédé de fabrication/conditionnement avec les ajustements nécessaires des paramètres et des spécifications, de manière à permettre *in fine* le transfert à la production industrielle et le dépôt d'un dossier d'enregistrement. Lorsque le produit et le procédé sont innovants, la méthodologie du **Quality by testing** (test lot à lot/étape par étape) est préconisée. La documentation technique et réglementaire est amendée de manière à être soumise dans les dossiers pour essais cliniques, puis figée pour être soumise pour enregistrement en vue de la mise sur le marché. Ainsi, toute modification par rapport à une version précédente du procédé est soumise au '**change control**'.

• Après l'approbation de la mise sur le marché :

Modification intervenant durant le cycle de vie commerciale du médicament qui nécessite une revalidation et de déposer un/des amendement/s (variation) à la documentation réglementaire soumise pour approbation du changement. Le contenu de la variation et la procédure de dépôt sont fonction du classement réglementaire du changement et de la zone géographique de soumission. Le changement nécessite un suivi pour assurer sa robustesse.

Maîtrise des changements durant le cycle de vie



Production: La maîtrise des changements

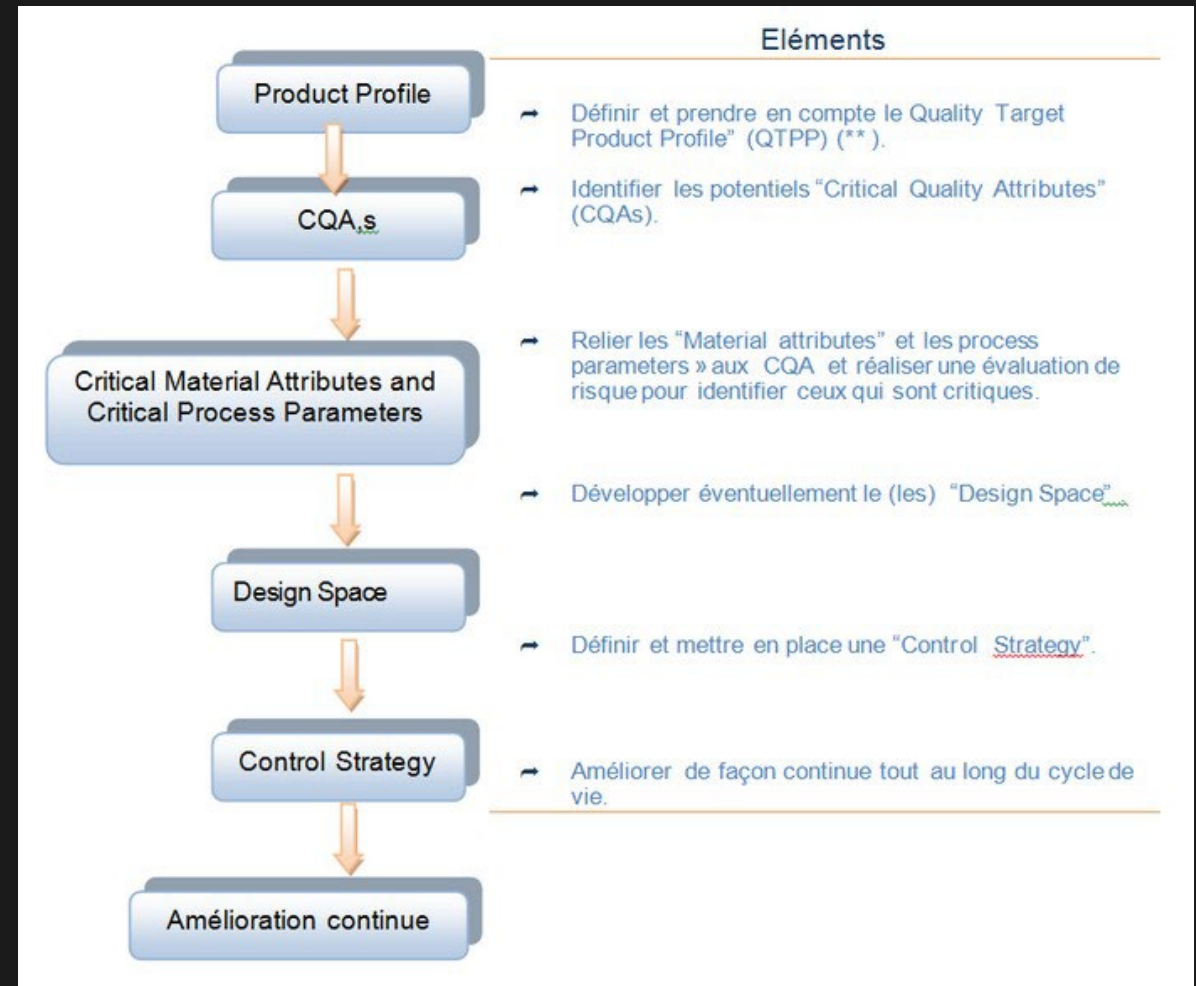
La maîtrise des changements peut aussi s'intégrer aux principes du développement selon la méthodologie de **Quality by Design** (ICHQ8 & ICHQ11)

La stratégie de maîtrise définit les moyens de contrôle mis en œuvre pour justifier la maîtrise de la qualité des produits fabriqués. Ces moyens sont:

- Pour les produits, les matières premières et les intermédiaires: specifications and material attributes.
- Pour le suivi du procédé : les IPC (*In process control*), les IPT (*in process testing*), le PAT (*process analytical technology*) et le monitoring des paramètres et conditions opératoires au regard du risque identifié.

La maîtrise continue des risques (**Quality Risk management**) est assurée par le système qualité (**PQS**), ainsi que par la vérification continue de la robustesse du procédé de fabrication.

La **QbD**, applicable aux procédés et méthodes analytiques apporte ainsi, grâce à la construction d'un « **design space** » et la définition des paramètres critiques, une flexibilité dans la gestion des changements,



Production: La maîtrise des changements

Maîtrise des changements et Quality by Design:

Tout changement à l'intérieur du **Design Space** n'implique pas la mise en œuvre d'une procédure de maîtrise des changements, les attributs critiques qualité étant maintenus, seules les modifications touchant aux **conditions dites établies** ayant un impact sur les attributs qualité critiques relèvent de la maîtrise des changements.

L'application de la maîtrise des changements selon le cycle de vie (ICH Q10)

DEVELOPPEMENT

Les changements sont une partie inhérente au développement des procédés et des processus; ils doivent être documentés. Les formalités du processus de maîtrise des changements doivent être consistantes avec le stade de développement

TRANSFERT DE TECHNOLOGIES/SCALE-UP

Le système de maîtrise des changements doit fournir une gestion et une documentation des ajustements réalisés durant les activités de transfert et de changement de taille de fabrication

FABRICATION COMMERCIALE

Un système établi de maîtrise des changements doit être mis en place pour la fabrication commerciale. Une supervision par l'Unité Qualité doit fournir l'assurance de l'utilisation appropriée des approches scientifiques et basées sur les risques

Production: La maîtrise des changements

➤ Phases techniques de la maîtrise des changements de procédé

• L'instruction technique d'un changement de procédé = analyse d'impacts

Correspond aux évaluations, aux essais, aux tests de mise au point d'un changement. Pour le procédé de fabrication et de conditionnement, cette phase peut consister à préparer un/des lots dits d'essais et à évaluer toutes les conséquences techniques et les impacts sur les attributs qualité du principe actif et du médicament. Cette phase s'accompagne d'une mise à jour des instructions de fabrication/conditionnement et, si nécessaire, d'une modification des méthodes analytiques de contrôle et d'un ajustement des spécifications.

• La qualification technique d'un changement de procédé = qualification opérationnelle et de performances

Toutes les mises au point techniques et les mises à jour de la documentation de fabrication et ou de contrôle ayant été effectuées, la fabrication d'un lot de qualification dans un environnement BPF est menée avec contrôle de ses attributs qualité nouveaux ou inchangés. Si le contrôle est positif, le changement est qualifié pour mise en œuvre en routine, le lot peut être accepté pour usage après approbation par l'unité qualité. Si le contrôle est négatif, le changement est soumis à une nouvelle instruction, le lot est refusé.



Production: La maîtrise des changements

➤ ORGANISATION DE LA MAITRISE DES CHANGEMENTS: CHANGE MANAGEMENT

- L'instruction du changement de procédé nécessite un circuit d'évaluation (workflow) par des experts qui peut être informatisé

Initiateur du changement :

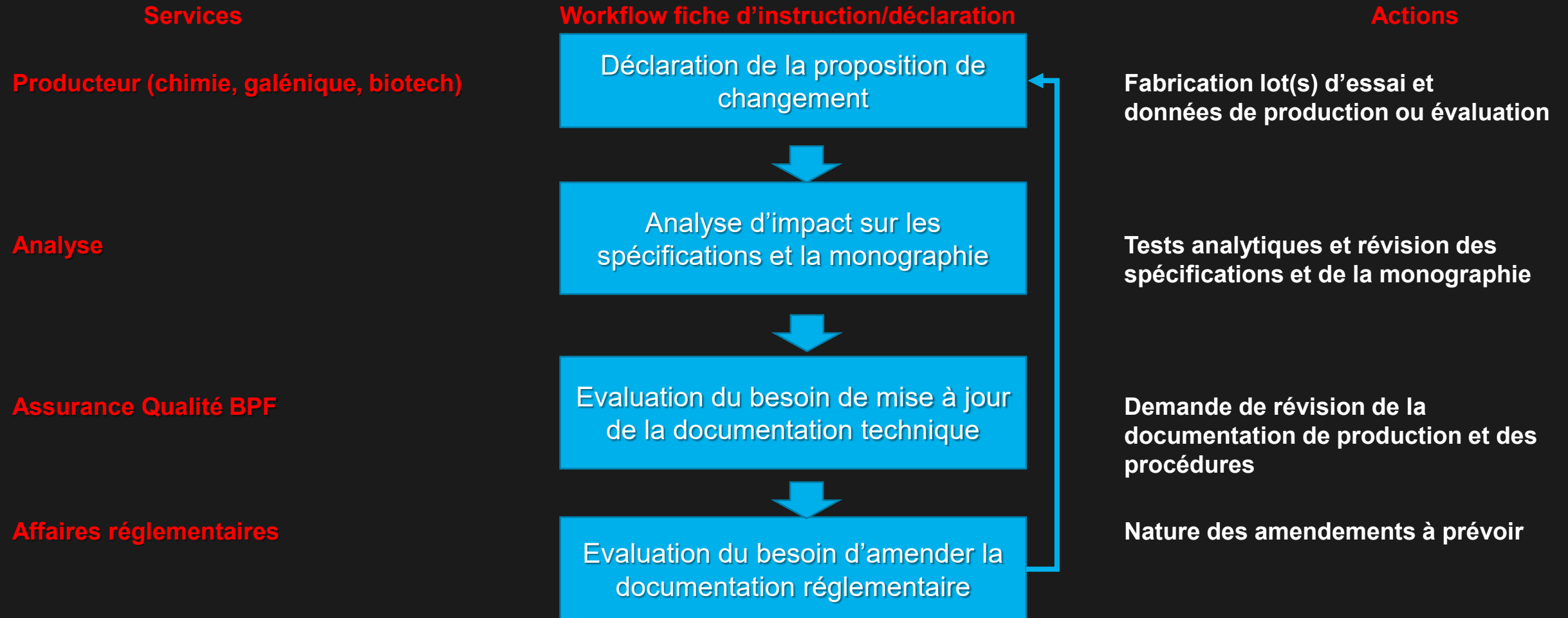
- ❖ Il notifie dans une fiche d'instruction/déclaration la nature du changement et les données techniques des tests.

Evaluateurs experts :

- ❖ L'analyste en charge des méthodes analytiques et des spécifications évalue l'impact sur les attributs qualité et détermine le besoin d'initier ou non un changement de méthode analytique et /ou de spécification(s).
- ❖ L'assurance qualité (l'unité qualité) évalue les conséquences en matière de bonne pratiques (audits de la documentation, du matériel, des procédures).
- ❖ Les affaires réglementaires évaluent le besoin d'amendement à la documentation réglementaire existante, déposée ou non.
- ❖ Toutes ces évaluations sont introduites et notifiées chronologiquement dans la **fiche d'instruction/déclaration**.

Production: La maîtrise des changements

- L'instruction du changement de procédé nécessite un circuit d'évaluation qui peut être informatisé



Production: La maîtrise des changements

➤ ORGANISATION DE LA MAITRISE DES CHANGEMENTS: CHANGE MANAGEMENT

- La qualification technique du changement de procédé nécessite un circuit d'approbation (workflow) qui peut être informatisé

Initiateur du changement:

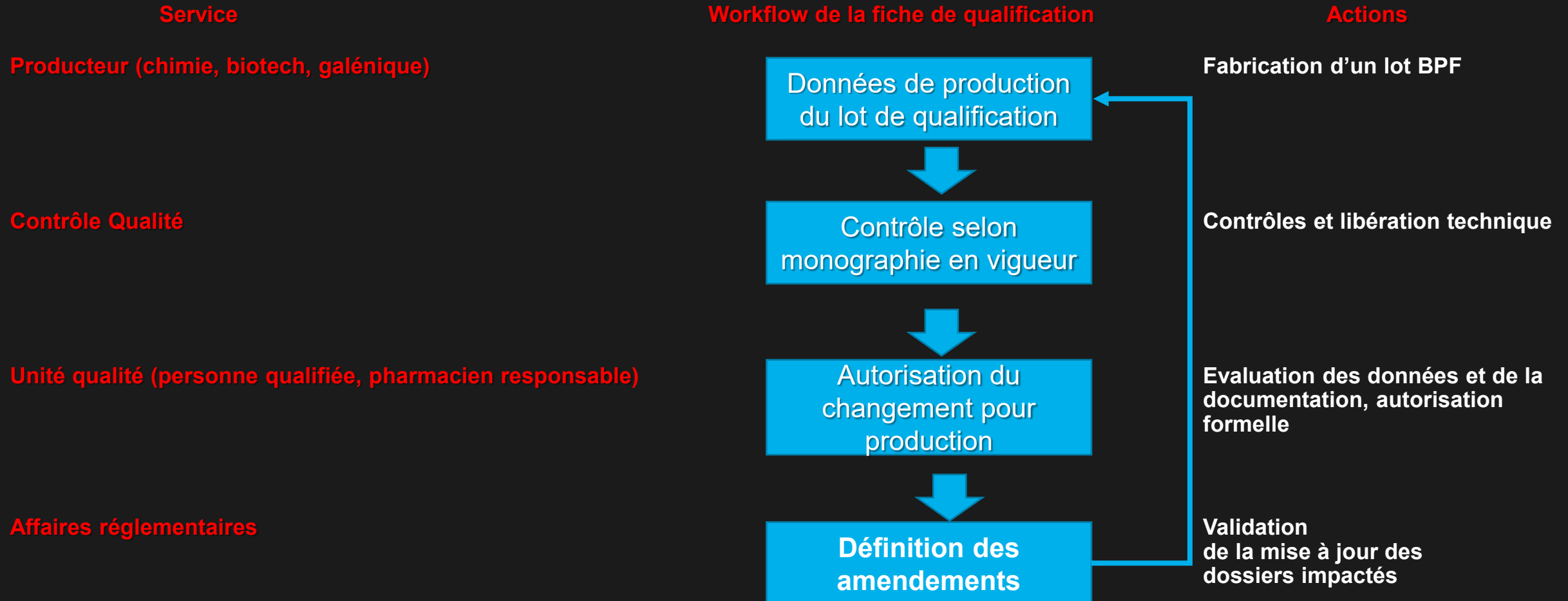
- ❖ Il notifie dans une fiche de qualification/validation, les données de la fabrication du lot de qualification (n° lot, date de fabrication, taille de fabrication, usage prévu du lot) et les références de la documentation de fabrication

Approbateurs

- ❖ **Contrôle qualité** : Il notifie la validité ou non des résultats des contrôles effectués selon la monographie en vigueur (nouvelle ou inchangée); ceci correspond à la qualification analytique
- ❖ **Pharmacien responsable ou délégué ou personne qualifiée**: Après analyse des résultats et évaluation de la documentation, il autorise ou non la mise en routine du changement et accepte ou refuse la libération du lot pour l'usage déclaré (clinique, toxicologie, stabilité, justification ou production industrielle); ceci correspond à l'autorisation de production
- ❖ **Responsable réglementaire**: Définit le/les dossier(s) réglementaire(s) impacté(s) et la nature de l'amendement à y inclure et le délai de mise à jour
- ❖ Ces approbations sont signifiées dans la fiche de qualification/validation qui est retournée à l'initiateur

Production: La maîtrise des changements

- La qualification d'un changement de procédé nécessite un circuit d'approbation qui peut être informatisé



Production: La maîtrise des changements

➤ Phases techniques de la maîtrise des changements de spécifications

- **L'instruction technique d'un changement de spécification(s)**: Cette phase consiste à évaluer les aspects techniques d'un changement de méthode analytique associée ou non à un ajustement ou au remplacement d'un ou plusieurs critères d'acceptation pour un test de contrôle du principe actif, de l'une de ses matières premières, d'un « starting material », de l'intermédiaire-clé, du produit pharmaceutique vrac, ou conditionné. Cette phase de tests vise à justifier de nouveaux paramètres pour une méthode d'analyse et peut engendrer en plus, un changement d'appareillage ou de technique d'analyse.
- **Validation technique d'un changement de spécifications**: Suite à la mise au point de la méthode analytique modifiée associée ou non à de nouveaux critères d'acceptation pour certains tests dans le respect des exigences réglementaires (ICH Q2A, Q2B, Q6A, Q6B) le responsable analytique fournit dans la fiche de qualification les références des procédures analytiques validées techniquement et celles de la monographie modifiée ou remplacée et signifie les critères d'acceptation en vigueur.



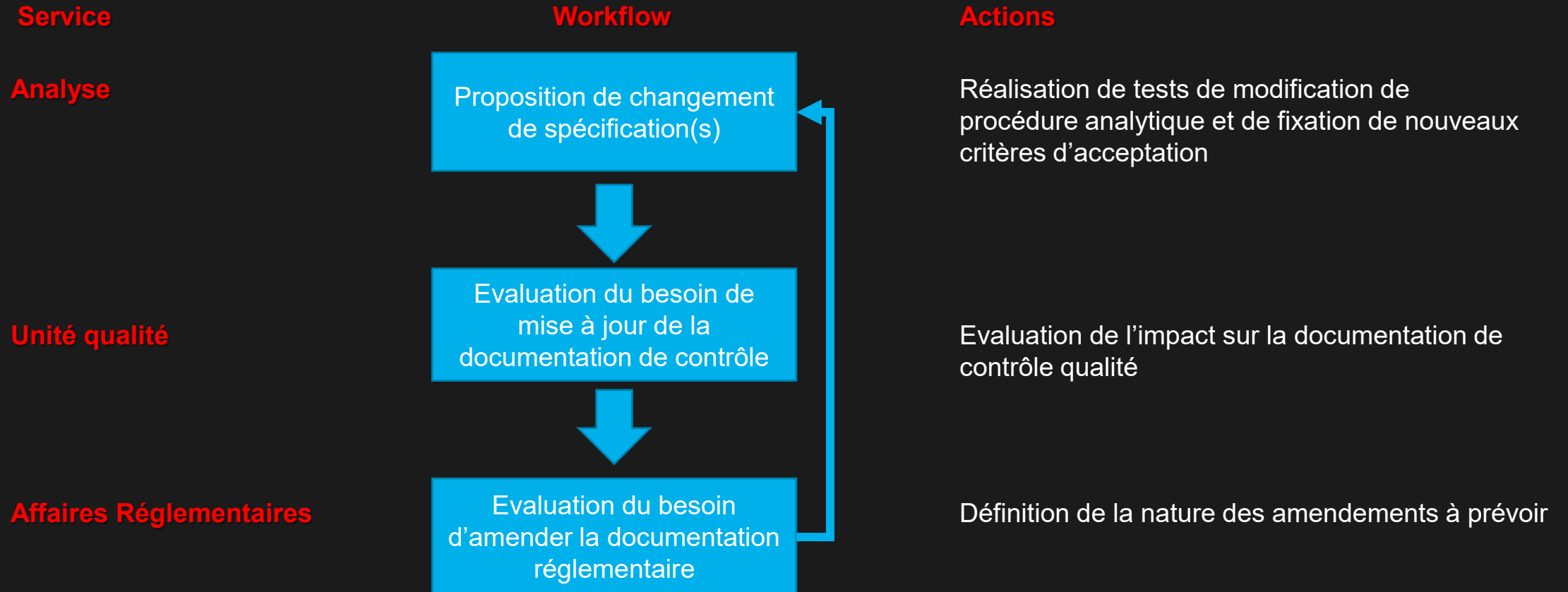
Production: La maîtrise des changements

➤ ORGANISATION DE LA MAITRISE DES CHANGEMENTS : CHANGE MANAGEMENT

- L'instruction d'un changement de spécification(s) nécessite la mise en place d'un circuit d'évaluation (workflow) qui peut être informatisé
- Initiateur du changement:
 - ❖ Le responsable analytique notifie dans la fiche d'instruction/déclaration les tests et les critères d'acceptation qui sont soumis au changement
- Evaluateurs :
 - ❖ Le représentant de l'assurance qualité (membre de l'unité qualité) évalue les impacts sur la documentation de contrôle qualité et notifie les documents techniques (procédures et éléments de validation) qui devront être modifiés
 - ❖ Les affaires réglementaires évaluent le besoin d'amendement à la documentation réglementaire existante, déposée ou non.

Production: La maîtrise des changements

- L'instruction d'un changement de spécification(s) nécessite la mise en place d'un circuit d'évaluation (workflow) qui peut être informatisé



Production: La maîtrise des changements

➤ ORGANISATION DE LA MAITRISE DES CHANGEMENTS : CHANGE MANAGEMENT

- La validation d'un changement de spécification(s) nécessite la mise en place d'un circuit d'approbation (workflow) qui peut être informatisé
- Initiateur du changement
 - ❖ Le responsable analytique signifie dans la fiche de validation les nouvelles références de la monographie et de la ou des procédures analytiques modifiées ou remplacées et détaille, si besoin, les nouveaux critères d'acceptation proposés .
- Approbateurs
 - ❖ **Le pharmacien responsable ou délégué, ou encore la personne qualifiée, membre de l'unité qualité:** il approuve le changement de spécification(s) et valide la monographie nouvelle ou modifiée ainsi que les procédures analytiques qui lui sont associées, ce qui vaut autorisation d'utilisation par le contrôle qualité pour les contrôles à venir.
 - ❖ **Responsable réglementaire:** Définit le/les dossier réglementaire impacté(s) et la nature de l'amendement à y inclure,

Production: La maîtrise des changements

- La validation d'un changement de spécification nécessite la mise en place d'un circuit d'approbation (workflow) qui peut être informatisé

Service

Workflow

Actions

Analyse

Notification du
changement de
spécifications

Validation technique des nouvelles spécifications
Transfert de la monographie et des procédures au contrôle
qualité après acceptation par l'unité qualité

Unité qualité

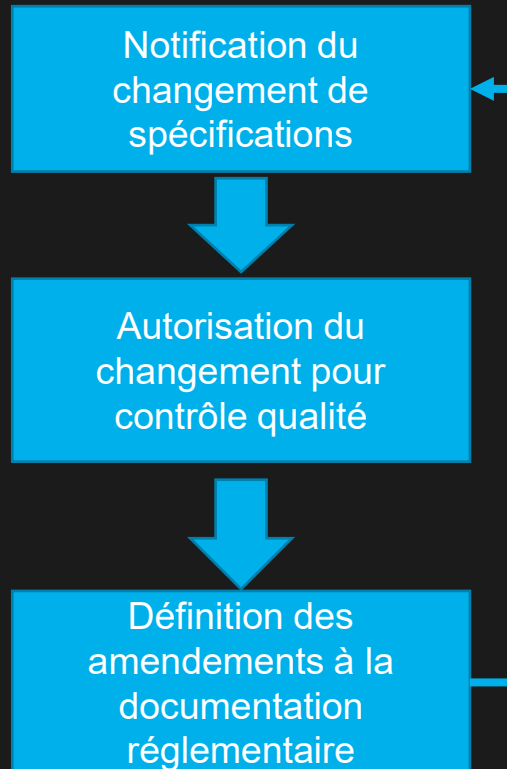
Autorisation du
changement pour
contrôle qualité

Evaluation des procédures et de la monographie
Autorisation pour utilisation en routine

Affaires réglementaires

Définition des
amendements à la
documentation
réglementaire

Demande de mise à jour de la documentation
réglementaire



Production: La maîtrise des changements

➤ ASPECTS QUALITE DE LA MAITRISE DES CHANGEMENTS

• Catégorisation des changements de procédé du principe actif

- ❖ Synthèse chimique: changement d'arbre de synthèse, changement de starting material(s) et/ou d'intermédiaire-clé, changement de paramètre(s) critique(s) ou des conditions de mise en œuvre d'une ou plusieurs étape(s), changement de matière première (nature, fournisseur, qualité), changement du procédé de finition (purification, cristallisation, sel, broyage, micronisation), changement de taille de fabrication, d'équipement.
- ❖ Procédé de biotechnologie: changement des spécifications de la banque de cellules productrices (WCB* = starting material), changement des caractéristiques du procédé de production (**Upstream** : paramètres et conditions de fermentation ou de culture), changement du procédé de finition (**Downstream** : extraction, purification, lyophilisation, congélation, mise en solution tamponnée), changement de taille de fabrication, d'équipement.
- ❖ Procédé d'extraction végétale: changement de source ou de qualité de la drogue végétale, changement du mode d'extraction, changement du procédé de finition (purification, lyophilisation, mise en solution), taille, équipement.
- ❖ Changement du conditionnement de stockage: nature des matériaux ; étude d'interaction contenant-contenu, étude de stabilité, évaluation des conditions de stockage, durée de péremption.

❖ *WCB : Working Cell Bank

Production: La maîtrise des changements

➤ ASPECTS QUALITE DE LA MAITRISE DES CHANGEMENTS

- **Catégorisation des changements du procédé de fabrication/conditionnement du médicament**
 - ❖ **Formule** : toutes modifications du dosage en principe actif, de nature et de fonction d'un ou de plusieurs excipients, de proportions, de mode de libération (immédiate, retardée, phasée par du multicouche), de composition de l'enrobage, de composition du solvant des formes liquides ou des adjuvants des formes pâteuses ou d'un vaccin.
 - ❖ **Procédé de formulation** : modification des paramètres critiques d'une ou plusieurs étapes (temps de mélange, tamisage et granulométrie du principe actif et des excipients, temps et température de séchage, force de compression, taux de solvant en granulation...), du procédé du pelliculage ou de stérilisation, taille, équipement.
 - ❖ **Présentation** : toute modification touchant à la forme, la taille, la couleur et le marquage du comprimé ou de la gélule, à la nature des matériaux, au principe de fonctionnement et aux composants du dispositif de dispensation (stylo, pompe, nébuliseur, patch, seringue, poche et cathéter) des formes liquides.
 - ❖ **Conditionnement** : toute modification des paramètres du procédé, de l'appareillage, de la nature et des spécifications du/des matériaux des articles de conditionnement primaire et secondaire; études de compatibilité/stabilité, interactions contenu-contenant, étude d'impact sur le transport.

Production: La maîtrise des changements

➤ ASPECTS QUALITE DE LA MAITRISE DES CHANGEMENTS

- **Catégorisation des changements de spécifications (méthodes analytiques et critères d'acceptation)**
 - ❖ **Changement de méthode analytique** : Une modification de méthode peut être décidée, soit pour en améliorer les performances, soit pour l'adapter à un changement d'appareillage ou tout simplement, pour changer de méthode dans le but d'apporter plus de sensibilité, de reproductibilité et de fidélité. Cette modification peut aussi résulter d'un changement dans les attributs qualité du principe actif ou dans la composition de la formule du médicament. De tels changements nécessitent de mettre en œuvre un protocole complet de validation, ainsi qu'une mise à jour de la documentation afférente aux procédures analytiques.
 - ❖ **Changement de critères d'acceptation** : un changement de critères d'acceptation est consécutif, soit à un changement des attributs qualité du principe actif ou du produit pharmaceutique résultant d'un changement de procédé ou autre, soit à un changement de méthode analytique, soit pour répondre à une nouvelle exigence réglementaire ou encore pour gérer des variations constatées lors des études de stabilité.
 - ❖ Tout changement de méthode et/ou de critères d'acceptation s'accompagne d'une mise à jour de la monographie de contrôle.

Production: La maîtrise des changements

➤ ASPECTS QUALITE DE LA MAITRISE DES CHANGEMENTS : textes de référence des BPF

- Tout changement est instruit et qualifié techniquement sous la responsabilité des opérateurs.
- Tout changement concernant la fabrication du principe actif ou du produit pharmaceutique doit être qualifié analytiquement. Ceci impose de vérifier et de valider la pertinence des critères d'acceptation et des tests analytiques pour conforter les attributs qualité critiques et assurer leur contrôle qualité. Ceci peut également induire des études complémentaires de stabilité, de toxicité et, si nécessaire, de pharmacocinétique.
- Un changement affectant les attributs qualité du principe actif doit être évalué quant à son impact sur les performances et le procédé et/ou même la formule du produit pharmaceutique.
- Toute nouvelle impureté de synthèse résultant d'un changement affectant la production du principe actif ou toute nouvelle impureté de dégradation du médicament suite à un changement de procédé, de formule ou de présentation doit faire l'objet d'une qualification toxicologique de sa limite de teneur et d'un suivi de stabilité.
- L'ensemble de ces données font l'objet de rapports techniques qui doivent être audités par l'assurance qualité de manière à lui permettre de fonder sa décision d'autorisation ou de refus du changement dans le cours du développement ou du cycle de vie du médicament. Elles doivent être retranscrites dans les sections adéquates des modules 3 et 2.3 du CTD ou à défaut dans l'ASMF européen pour la substance active ou le DMF de type II pour la substance active ou le produit pharmaceutique aux US ou faire l'objet d'une variation post AMM .
- Tout changement de procédé de fabrication pré ou post enregistrement concernant un produit biologique/biotechnologique implique un protocole de comparabilité concernant à la fois les caractéristiques physicochimiques définissant ses attributs qualité critiques, ainsi que ses propriétés biologiques en rapport avec son activité et son efficacité au plan clinique (ICH Q5E). Ceci correspond aux principes et à la définition de la **biosimilarité**

Production: La maîtrise des changements

➤ ASPECTS QUALITE DE LA MAITRISE DES CHANGEMENTS: Références dans les BPF

Chapitres	Extrait	Modifications concernées
Chapitre 1 Gestion de la qualité	Les étapes critiques de la fabrication et toutes modifications importantes sont validées	Procédé
	Les revues qualité comprennent une revue de tous les changements intervenus sur les procédés ou sur les méthodes d'analyses	Procédé, méthodes d'analyse
Chapitre 5 Production	Lors de l'adoption d'une nouvelle formule de fabrication ou d'une nouvelle méthode de préparation , il convient de démontrer qu'elle satisfait à la production de routine et que le processus choisi, avec des produits et matériels prévus, donne systématiquement un produit de qualité requise	Formule de fabrication, procédé
	Il convient de valider toute modification importante de processus de fabrication y compris au niveau du matériel ou des produits, lorsque cette modification peut affecter la qualité du produit ou la reproductibilité du processus	Procédé
Chapitre 7 Fabrication et analyse en sous-traitance	Tous les accords pris en matière d'opération de fabrication, ou liés à la fabrication et d'analyse réalisée en sous-traitance y compris toute proposition de modification des dispositions techniques ou autres, doivent être en conformité avec l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné	Toutes
Annexe 11 Systèmes informatisés	Toute modification importante doit être validée	Systèmes informatisés
Annexe 15 Qualification et validation	Tous les changements apportés aux installations, équipements et processus susceptibles d'influencer la qualité du produit doivent être validés	Installations, équipement, procédé
	Les changements peuvent porter sur : la matière première, un composant du produit, du matériel opérationnel, l'environnement (ou site) de fabrication, la méthode de production ou d'essai, tout autre changement susceptible d'influencer la qualité du produit ou la reproductibilité du processus	Matière première, composant, matériel, environnement, site, procédé
	La qualification d'installation doit être réalisée sur les installations, systèmes ou équipements ayant subi des modifications	Installations, systèmes, équipements

Production: La maîtrise des changements

- **BPF Annexe 15 - rubrique 11: Contrôle et maîtrise des changements**
- 1.1 Le **contrôle des changements constitue** une partie importante de la gestion des connaissances et doit être traité au sein du système qualité pharmaceutique.
- 11.2. 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.
- 11.3. En cas d'utilisation d'espace de conception, l'incidence sur **les changements apportés à l'espace de conception** doit être considérée par rapport à l'espace de conception enregistré dans l'autorisation de mise sur le marché, et la nécessité de mesures réglementaires être évaluée.
- 11.4. La gestion des risques liés à la qualité doit être utilisée **pour évaluer les changements planifiés** afin de déterminer l'incidence potentielle sur la qualité du produit, les systèmes de qualité pharmaceutique, la documentation, la validation, le statut réglementaire, l'étalonnage, l'entretien et sur tout autre système pour éviter toute conséquence involontaire et planifier tout effort nécessaire de validation, vérification ou nouvelle qualification du procédé.
- 11.5. Les **changements doivent être autorisés et approuvés** par les personnes responsables ou le personnel compétent en la matière conformément au système de qualité pharmaceutique.
- 11.6. Les données complémentaires, par exemple les copies de documents, doivent être révisées pour confirmer que **l'incidence du changement** a été démontrée avant l'approbation finale.
- 11.7. Après mise en oeuvre, une évaluation de **l'efficacité du changement** doit, le cas échéant, être effectuée pour confirmer la réussite dudit changement.

Production: La maîtrise des changements

➤ ASPECTS REGLEMENTAIRES DE LA MAITRISE DES CHANGEMENTS

La classification majeure/moyenne/mineure réglementaire concernant un changement affectant le principe actif ou le médicament (procédé, spécifications) dépend du besoin et de l'importance d'amender la documentation réglementaire déjà déposée que le produit ait déjà ou non été mis sur le marché. Elle s'apprécie selon l'impact sur la qualité, la sécurité et l'efficacité de la substance active et du médicament et les réglementations en vigueur.

La documentation réglementaire étant basée sur la documentation technique validée, il en résulte que toute mise à jour de la documentation technique résultant d'un changement doit être prise en considération suivant l'état de soumission aux autorités. Ainsi, durant le développement, il convient de référencer dans la documentation soumise pour essais cliniques (IND, IMPD) les lots utilisés pour les essais cliniques, les études de stabilité et de toxicologie par rapport aux versions des procédés de fabrication ou des formules et des présentations du médicament. C'est à cet effet que des codes spécifiques peuvent être utilisés sur les lots. (code procédé, référence-formule).

Pour la première soumission en vue de l'enregistrement, un historique des changements intervenus durant le développement du principe actif et du produit formulé doit se trouver dans les sections adéquates des modules 3 et 2.3 du CTD. A défaut, pour des raisons de confidentialité, cet historique doit se trouver dans l'ASMF pour le principe actif (en Europe) ou le DMF type II pour le principe actif et le produit pharmaceutique (aux US). Ces données sont issues des rapports de développement dont le résumé (Integrated development report) est analysé lors des inspections de préapprobation par les autorités (PAI).

Production: La maîtrise des changements

➤ ASPECTS REGLEMENTAIRES DE LA MAITRISE DES CHANGEMENTS

❑ Amendements des dossiers d'autorisation pour essais cliniques

- La définition du besoin d'amender la documentation réglementaire est sous la responsabilité du service des affaires réglementaires suivant le stade de développement et ou de commercialisation du médicament et de la nature des dossiers à déposer ou à amender, ainsi que de la réglementation locale en vigueur.
- Tout nouvel amendement est évalué par rapport à celui précédemment déposé. (Mise à jour du dossier pour investigations cliniques pour chaque phase d'études ou nouvelle variation à l'AMM déposée)
- Le contenu technique de l'amendement est rédigé par les initiateurs du changement et est validé par les affaires réglementaires après obtention de la qualification du changement signifiée par l'unité qualité.
- Concernant les dossiers pour expérimentations cliniques (IND et IMPD), les amendements sont inclus dans les versions des dossiers accompagnant les essais de la phase 1 à la phase 3. (Voir cours CMC package)
- Concernant les dossiers d'enregistrement, les amendements sont inclus dans des variations en Europe ou des notifications au US.

Production : changements post approval

➤ ASPECTS REGLEMENTAIRES DE LA MAITRISE DES CHANGEMENTS :

❑ Dossiers d'enregistrement en Europe

❑ Différents types de variations en fonction de l'importance du changement : réglementation UE selon la ligne directrice 1234/2008 amendée en 2012 (amendment n°712/2012) et publiée dans Official Journal of European Union volume 56 C223/01-79 (02/08/2013)– et reportée dans le code de la santé publique articles R 5121- 41.1 à 41.7

- ❖ **Variation mineure de type IA** : concerne une modification administrative ou technique nécessitant une notification sans évaluation technique (ex: suppression d'un site de fabrication d'une matière première ou de produit fini: PA ou Médicament)
- ❖ **Variation mineure de type IB** : concerne une modification qui nécessite une notification et une évaluation technique (Ex: changement au niveau du procédé de fabrication du principe actif ou remplacement d'un excipient par un autre comparable)
- ❖ **Variation majeure de type II** : concerne une modification qui nécessite une notification incluant un rapport d'expert, une évaluation technique et une autorisation sans remise à jour de l'AMM (ex: changement de dosage ou de forme pharmaceutique)



Production : changements post approval

➤ ASPECTS REGLEMENTAIRES DE LA MAITRISE DES CHANGEMENTS:

❑ Dossiers d'enregistrement aux USA

❑ Réglementation FDA (Mars 2014) concernant les changement de la partie qualité (CMC) d'un NDA ou d'un ANDA en complément des recommandations SUPAC sur le scale-up

- 3 Modes (mineur, moyen, majeur) du changement sur la qualité, la sécurité et/ou l'efficacité d'amendement : Le mode de notification est choisi suivant l'importance du risque du produit
 - ❖ A l'avance par rapport à la distribution du produit : « to use a Prior Approval Supplement » (pour tout changement classé comme majeur)
 - ❖ Au moment du changement ou juste avant la distribution du produit : « Change Being Effected at day 0 or at day 30 at the last before the product distribution » (pour tout changement classé comme moyen)
 - ❖ Annuellement : « Annual Report » (pour tout changement mineur classé sans risque ou de risque faible): US-FDA guideline (03/2014)-0910-0758: CMC postapproval manufacturing changes to be documented in Annual Reports
 - ❖ La règle d'usage du mode de notification suivant la nature et le risque induit par le changement est précisé dans le CFR 21.vol 5. part 314.70 (avril 2016)



Production: changements post approval

❖ ASPECTS REGLEMENTAIRES DE LA MAITRISE DES CHANGEMENTS:

☐ Guidances applicables

- Guidance for Industry: CMC Postapproval Manufacturing changes to Be Documented in Annual Reports (March 2014)
- Guidance for Industry: Changes to an approved NDA /ANDA (April 2004)
- SUPAC*-IR** (November 1995)
- SUPAC-MR*** (September 1997)
- ☐ SUPAC-SS**** (May 1997)

**Scale Up Postapproval Change*

***Immediate release oral solid dosage form*

****Modified release oral solid dosage form*

*****Non sterile semi-solid dosage form*

Production: La maîtrise des changements

➤ Bibliographie générale recommandée sur la maîtrise des changements

- Quality management system in change control at industry level: An overview, M.S. Loresh , V. Gupta-2015- Int. J Pharm. Pharm. Sci. Vol 7 issue 5, 13-19
- Change management in Pharmaceuticals: the most critical element of quality management system H.Ali et al. 2012 J. Pharm. Res. 5(7) 3706-3708
- Change in Development-White paper, International Consortium for Innovation and Quality in Pharmaceutical Development (Aug. 2016)
- Principles of Change Control, M. Hiop – Logfile n°32 GMP publishing (Nov. 2012)
- Pharma Change Control-Strategies for successful company wide implementation, The Food and Drugs letter, FDA News, 2013
- Changes to an Approved Product- Chemistry, Manufacturing and Controls, K.Baradaran & P. Berry Regulatory Focus (Apr. 2008)
- Changes to an Approved NDA or ANDA, R. Yelugoila, Regulatory One, Regulatory affairs interviews Questions & Answers Webinars by FDA (Feb. 2012)
- ICHQ5E: Comparability of biological/biotechnological products subject to changes in their manufacturing process, 18/11/2004

Production: Procédures d'amélioration continue

LA GESTION DES ANOMALIES-ECARTS-DEVIATIONS

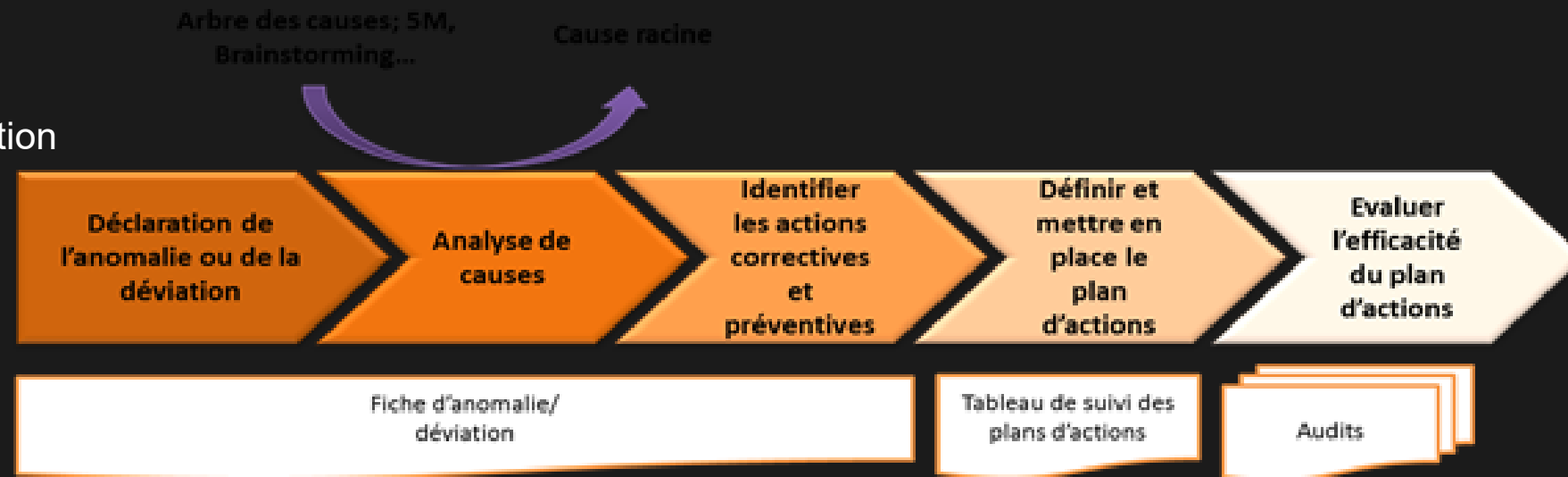
UN SYSTÈME EPROUVE DE MANAGEMENT DE LA QUALITE



Production: la gestion des déviations

➤ Le système de gestion des déviations-écarts-anomalies comporte différentes étapes

- Identification du problème
- Recherche des causes du problème
- Recherche des solutions possibles pour corriger le problème
- Choix de la solution la plus adaptée
- Mise en œuvre de la solution
- Mesure de l'efficacité de la solution



Production: la gestion des anomalies-écarts déviations

➤ Identification du problème

- L'enquête consiste au recueil des faits, de manière à bien identifier et décrire le problème;
- L'impact sur le produit ou sur un système et son éventuelle récurrence sont évalués;
- Si une non-conformité est constatée sur un produit, une évaluation du risque pour le patient s'impose;
- Une fois que ces éléments sont acquis, une procédure d'ouverture d'une déviation est enclenchée par l'insertion d'une fiche d'anomalie/écart-déviations dans le dossier-lot

Production: la gestion des anomalies-écarts déviations

➤ Recherche des causes du problème

- La déviation ou l'anomalie peut être consécutive à :
 - ❖ Une cause fortuite (panne, arrêt d'une source d'énergie, défautuosité d'un équipement ou d'une installation)
 - ❖ Une erreur humaine (non-respect ou méconnaissance d'une procédure ou d'une instruction, défaut d'information en cas de sous-traitance, formation défectueuse du personnel)
 - ❖ Il convient de lister toutes les causes possibles individuelles et/ou cumulées, tout en éliminant celles qui ne peuvent être retenues pour lesquelles il faut apporter la preuve.



➤ Recherche des solutions

- Celles-ci dépendent des causes trouvées.
- Ainsi, on différenciera les causes d'origine technique, des causes d'origine humaine, le système de gestion étant différencié pour pouvoir lancer un plan d'action qui définira la spécificité des actions correctives et de prévention (CAPA)



Production: la gestion des anomalies-écarts déviations

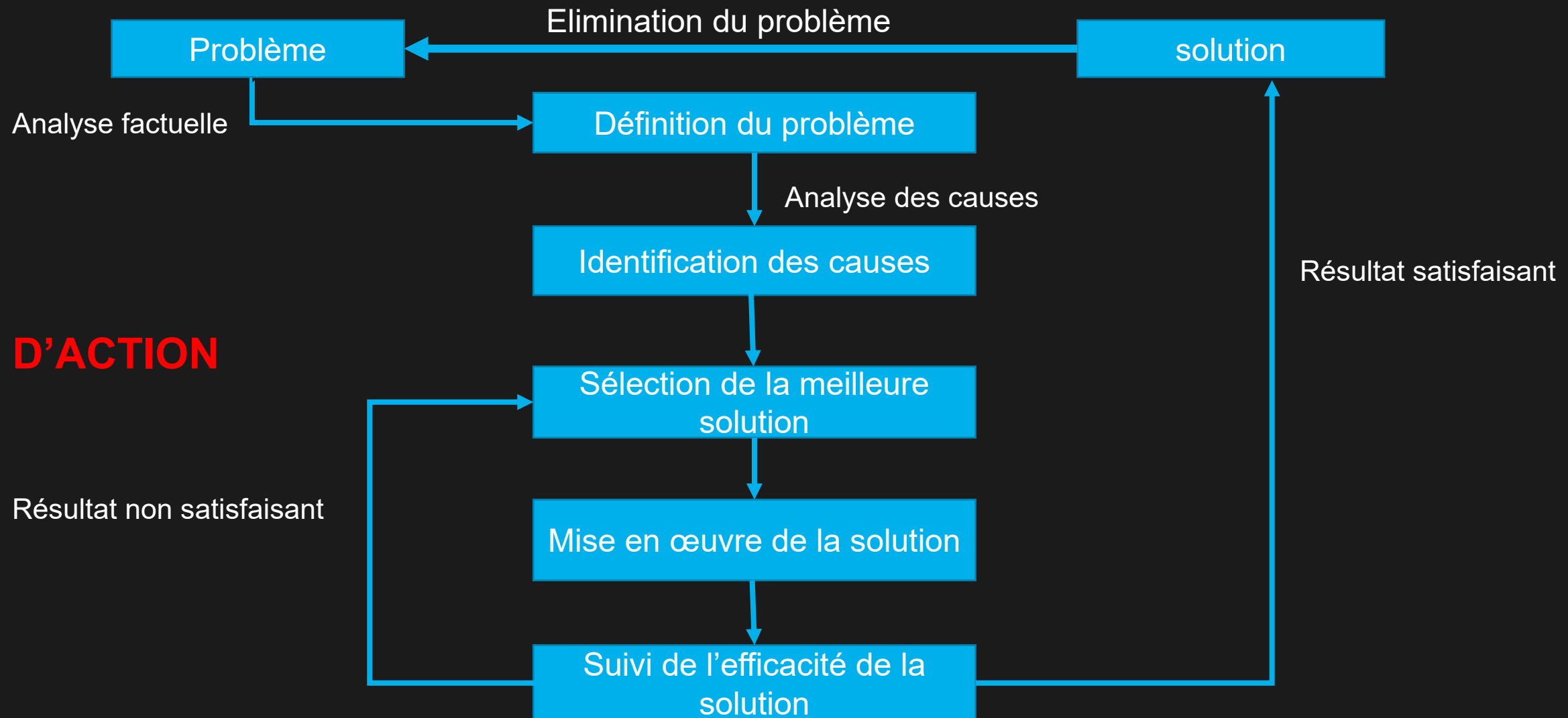
➤ Mise en place du plan d'action CAPAs

- Actions correctives : actions prises pour éliminer la/les cause(s) d'une non-conformité (constatée) afin de prévenir sa récurrence.
- Actions préventives : actions prises pour éliminer les causes d'une non-conformité potentielle pour prévenir son occurrence.
- Exemples :
 - ❖ On peut corriger une panne d'appareillage ou d'équipement en le remplaçant par un autre, opérationnel, mais aussi on peut prévenir d'autres pannes techniques par un renforcement ou une modification du programme de maintenance des équipements. Un système enregistrement des incidents dans chaque atelier (out of trends OOT ou OOS) constitue une aide à la prévention.
 - ❖ Concernant une erreur humaine, il convient de réexpliquer à la personne responsable de la déviation le contenu d'une procédure ou d'une instruction pour éviter qu'elle ne se reproduise; par ailleurs, pour prévenir que cette erreur ne se reproduise chez d'autres personnes affectées au même processus, une formation de rappel peut être décidée pour l'ensemble du personnel de l'atelier. Une mise à jour régulière des connaissances permet de maintenir le niveau d'habilitation. Chaque membre du personnel doit disposer d'un livret d'habilitation avec le suivi de sa formation, (requis BPF)

➤ Mesure de l'efficacité du plan d'action

- Celle-ci peut être mesurée par la mise en place d'indicateurs de performance (KPI) avec un suivi statistique d'occurrence qui fera partie de la revue qualité annuelle (voir chapitre 5 du cours)

Production: la gestion des anomalies-écarts déviations



Production: la gestion des anomalies-écarts déviations

➤ Importance de l'identification de la déviation et/ou anomalie

- La description de la déviation et l'évaluation de sa criticité conditionnent le plan d'action
- Le plan doit différencier les actions immédiates, les moyens à mobiliser et la chaîne d'information
- Les actions immédiates sont décidées selon la criticité :
 - ❖ Exemples: un produit contrôlé OOS doit être refusé; concernant un principe actif, on peut envisager un éventuel retraitement selon son écart par rapport aux spécifications (re-purification, recristallisation), pour un produit pharmaceutique vrac, il est systématiquement détruit. Si la non-conformité est identifiée comme provenant d'un défaut de processus, la production peut être arrêtée (changement ou réglage d'un appareil ou d'un équipement, décontamination, etc...)
- Les moyens à mobiliser dépendent de l'origine et de la nature de la déviation
 - ❖ Une cause technique mobilisera les opérationnels et, si nécessaire, le service maintenance ou la métrologie
 - ❖ Une cause humaine impliquera le management et l'assurance qualité qui décideront des actions de formation et de sensibilisation
- L'information
 - ❖ La fiche d'anomalie/écart initiée par le producteur, incluse dans le dossier-lot, sert à l'information et la décision du contrôle qualité
 - ❖ Le management et l'assurance qualité (l'unité qualité) sont informés sans délai du problème et des actions proposées afin d'obtenir une approbation. Concernant certaines décisions touchant à la production ou au rappel de produit, cette information se fait dans le cadre d'une réunion d'urgence d'un comité qualité qui doit statuer sur le plan d'action (destruction, rappel de lot, arrêt de production)

Production: la gestion des anomalies-écarts déviations

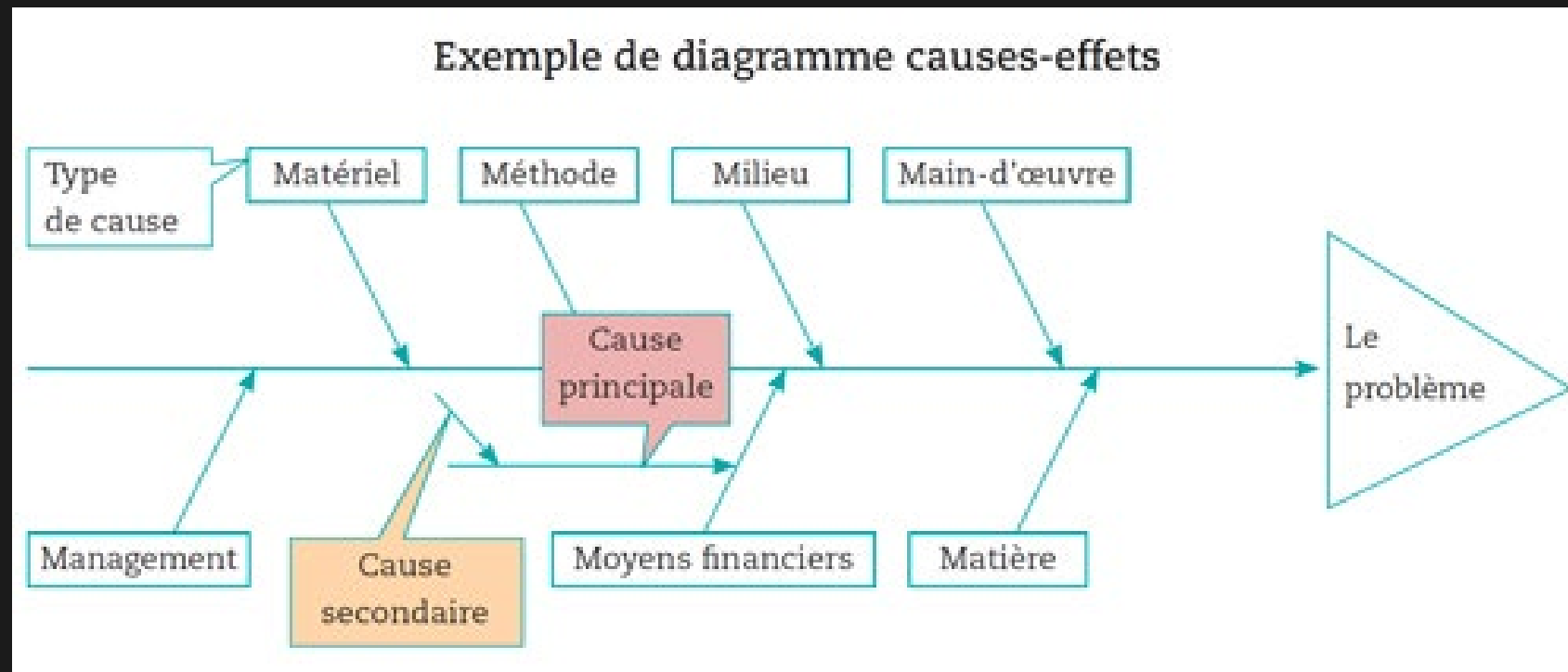
➤ Les outils de la qualité

- **La recherche des causes et des solutions** n'est pas toujours aisée; il en va de même pour déterminer l'importance des différentes causes dans l'occurrence d'un problème .
 - A cette fin, il convient d'utiliser les outils recommandés par les BPFs:
 - ❖ Formalisation sur un questionnaire des problèmes : c'est le rôle de la fiche d'anomalie/écart
 - ❖ Méthode QQOQCP: Qui? Quoi? Où? Quand? Comment? Pourquoi?: méthode d'analyse/recherche des causes
 - ❖ Utilisation de diagramme de flux d'activités et de produits: analyse/recherche des causes
 - ❖ La réflexion en commun: principe de fonctionnement du comité qualité (management, unité qualité, réglementaire)
 - ❖ Méthode 5M/7M, diagramme d'Ishikawa : analyse des causes et des effets
 - ❖ La démarche PDCA illustrée par la roue de Deming : système d'amélioration continue de la qualité
 - ❖ Le diagramme de Pareto : destiné à représenter l'importance de différentes causes attachées à un problème
 - ❖ Méthode AMDEC (analyse des modes de défaillance efficacité et criticité) : destinée à l'analyse des modes de défaillance et leurs effets et leur criticité (préconisée pour la certification)

Production: la gestion des anomalies-écarts déviations

➤ Les outils de la qualité: Méthode 5M/7M avec le diagramme d'Ishikawa

- Il correspond à une méthode de management applicable à la gestion des déviations puisqu'elle repose sur une analyse des causes et des effets. Elle est dénommée méthode des 7 M: Matériel, Méthode, Milieu, Main d'œuvre, Management, Moyens financiers, Matière. Il peut servir à l'élaboration d'une cartographie de risques ou matrice de criticité.

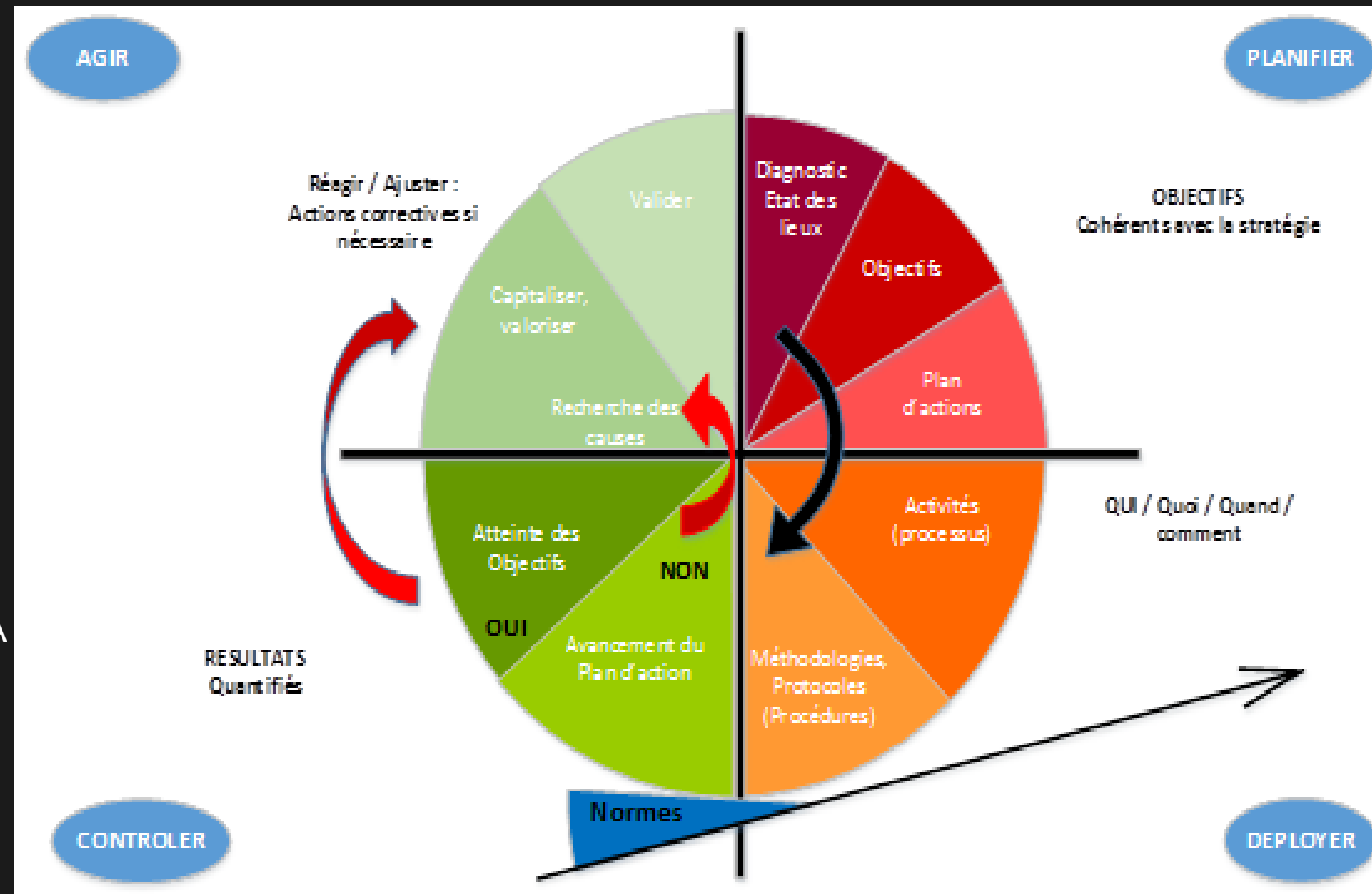


Production: la gestion des anomalies-écarts déviations

➤ Les outils de la qualité: Démarche P(plan) D(do) C(check) A(act) ou Roue de Deming

Cette démarche vise à améliorer la qualité de la production et des produits, en proposant une méthode d'organisation qui se déroule selon 4 étapes chronologiques, représentées et illustrées par la roue dite de Deming.

Elle s'intègre parfaitement dans la démarche CAPA à développer pour anticiper et gérer les déviations potentielles.



Production: la gestion des anomalies-écarts déviations

➤ Les conditions pour un bon fonctionnement du système de gestion des déviations

- Mise en place de procédure(s) précise(s) délimitant le rôle de chacun, du côté production et du côté qualité; programme de mise à jour pour la confirmation d'intégration dans le système de management de la qualité
- Mise en place de plan de formation du personnel, responsabilisation par attribution d'habilitation
- Confirmation du leadership de l'assurance qualité (audits, décisions) et nécessité de l'implication du management (responsabilisation, délégation, formation)
- Méthode sûre et rapide de qualification des déviations et de définition des actions correctives et préventives
- Mise en place d'indicateurs-clés de performance de qualité (KPIs) comme outil de prévention et de suivi de performances



Production: la gestion des anomalies-écarts déviations

➤ EXIGENCES REGLEMENTAIRES

- La qualité et la sécurité d'un produit pharmaceutique dépendent en grande partie de sa conformité aux spécifications testées et approuvées. C'est pourquoi un système de gestion des non-conformités se révèle essentiel pour le traitement correct des produits non conformes. En outre, les réglementations internationales (Europe, US) concernant les médicaments, les dispositifs médicaux et la biologie, ainsi que les normes internationales de l'ISO s'appliquant aux fabricants d'un grand nombre de produits grand public abordent également cet aspect.
- Selon les Bonnes Pratiques de Fabrication
 - ❖ Toute déviation significative est enregistrée de façon détaillée et examinée tel que mentionné au paragraphe 1,2 point VI.
 - ❖ Tout lot de principe actif et de médicament qu'il soit destiné à l'expérimentation ou à la commercialisation nécessite d'être certifié en conformité avec ses spécifications et les procédures établies. Cette certification est délivrée par la Personne Qualifiée sur la base de l'analyse de la documentation de production et des résultats des tests de contrôle. Ceci constitue la partie Contrôle Qualité 1,3 point VI .
 - ❖ Ainsi, toute anomalie ou non-conformité détectée ou enregistrée lors de la fabrication et/ou tout résultat de contrôle trouvé en dehors des spécifications (OOS/OOT) doit conduire à des investigations pour déboucher sur des décisions touchant à la qualité et la sécurité des produits, mais aussi pour mettre en œuvre des actions correctives et de prévention. Ceci constitue la Revue Qualité des Produits telle que mentionnée au paragraphe 1,4 point IV .

Production: la gestion des anomalies-écarts déviations

L'utilisation du système de management de la qualité appliquée au système CAPA en fonction du cycle de vie (ICH Q10)

DEVELOPPEMENT	TRANSFERT DE TECHNOLOGIES/SCALING-UP	FABRICATION COMMERCIALE
La variabilité du produit et des procédés/processus est explorée. La méthodologie CAPA est utile dès lors que les actions préventives et correctives sont intégrées au 'design' itératif et au processus de développement	Le système CAPA peut être utile comme un système efficace de flux d'information en amont/aval et d'amélioration continue	Le système CAPA doit être appliqué et l'efficacité des actions doit être évaluée.

Production: la gestion des anomalies-écarts déviations

➤ EXIGENCES QUALITE : ICH Q10

❖ 3.2.1 Process performance and product quality monitoring system

- ✓ Pharmaceutical companies should plan and execute a system for the monitoring of process performance and product quality to ensure a state of control is maintained. **An effective monitoring system provides assurance of the continued capability of processes and controls to produce a product of desired quality and to identify areas for continual improvement.** The process performance and product quality monitoring system should include feedback on product quality from both internal and external sources, e.g., complaints, product rejections, non-conformances, recalls, **deviations**, audits and regulatory inspection

❖ 3.2.2 Corrective and Preventive Action (CAPA) system

- ✓ The pharmaceutical company should have **a system for implementing corrective and preventive actions** resulting from the investigation of complaints, product rejections, non-conformances, recalls, deviations, audits, regulatory inspections, and trends from process performance and product quality monitoring....The level effort, formality, and documentation of the investigation should be commensurate with the level of risk, in line with ICH Q9. **CAPA methodology should result in product and process improvements and enhanced product and process understanding.**

❖ 4.1 Management review of the pharmaceutical quality system

- ✓ Management should have a formal process for reviewing the pharmaceutical quality system on a periodic basis.. The review should include:
 - a) Measurement of achievement of pharmaceutical quality system objectives;
 - b) Assessment of performance indicators that can be used to monitor the effectiveness of processes within the pharmaceutical quality system such as : **1) complaints, deviations, CAPA and change management processes....**

Production: la gestion des anomalies-écarts déviations

➤ EXIGENCES REGLEMENTAIRES : EU GMPs

■ Chapitre 1 Pharmaceutical Quality System:

- 1,4 A pharmaceutical quality system appropriate for the manufacture of medicinal products should ensure that:
 - ❖ The results of products and process monitoring are taken into account in batch release, in the investigation of deviations and, with a view to taking preventive action to avoid potential deviation occurring in the future.
 - ❖ An appropriate level of root cause analysis should be applied during the investigations of deviations, suspected product defects and other problems This can be determined using Quality Risk Management principles....Appropriate correctives actions and /or preservative actions (CAPAs) should be identified and taken in response to investigations .
- Quality Control
 - ❖ Any significant deviation are fully recorded, investigated with the objective of determining the root cause and appropriate corrective and preventive action implemented
 - ❖ Records are made of the results of inspection and that testing of materials, intermediates, bulk and finished product is formally assessed against specifications. Product assessment includes a review and evaluation of relevant production documentation and an assessment of deviations from specified procedures.
- Product quality Review
 - ❖ A review of all significant deviations or non conformances, their related investigations and the effectiveness of resultant corrective and preventive actions taken

Production: la gestion des anomalies-écarts déviations

➤ EXIGENCES REGLEMENTAIRES: FDA

- 21 CFR Part 211 Subpart F- Production & Process Controls 211,100 Written procedures ; deviations
 - ❖ (b) Written production and process control procedures shall be followed in the execution of the various production and process control functions and shall be documented at the time of performance . **Any deviation from the written procedures shall be recorded and justified.**
- 21 CFR Part 820 Quality System Regulation - Subpart J - **Corrective and preventive action**
 - ❖ (a) **Each manufacturer shall establish and maintain procedures for implementing corrective and preventive action. The procedures shall include requirements for:**
 - ✓ Analyzing processes, work operations, concessions, quality audit reports , quality records, service records, complaints, returned product, and other sources of quality data to identify existing and potential causes of non conforming product or other quality problems. Appropriate statistical methodology shall be employed where necessary to detect recurring quality problems;
 - ✓ Investigating the cause of non conformities relating to product, processes, and the quality system;
 - ✓ Identifying the action(s) needed to correct and prevent recurrence of non conforming product and other quality problems;
 - ✓ Verifying and validating the corrective and preventive action to ensure that such action is effective and does not adversely affect the finished device;
 - ✓ Implementing and recording changes in methods and procedures needed to correct and prevent identified quality problems;
 - ✓ Ensuring that information related to quality problems or nonconforming product is disseminated to those directly responsible for assuring the quality of such product or prevention of such problems
 - ✓ Submitting relevant information on identified quality problems, as well as corrective and preventive action, for management review,

Production: la gestion des anomalies-écarts déviations

➤ Bibliographie recommandée

- Quality KPIs in Pharmaceutical and Food Industry, M. Torkko, A. Linna, N. Katajavuori, A. Mari Juppo, J. Pharm. Innov. , 2013, 2005-2011
- Deviations-Definition and requirements C. Gausepohl, GMP publishing (2013), Logfile n°10
- Simplification des CAPAs: 7 étapes vers un plan CAPA complet? Livre blanc, 2022 Master Control 1-9

➤ Références normatives

- ISO 9000 - 2015: Système de management de la qualité; « Principes essentiels et vocabulaire »-
- ISO 9001 - 2015: Système de management de la qualité; « Exigences »
- ISO 9004 : Système de management de la qualité; « Lignes directrices pour l'amélioration des performances »

Procédures d'amélioration continue

LE TRAITEMENT DES RESULTATS OOS ET OOT



Le traitement des résultats OOS et OOT

❖ DEFINITIONS

- Des résultats concernant des contrôles en cours de fabrication ou de contrôle qualité sont déclarés hors spécifications (OOS) lorsqu'ils sortent des limites chiffrées et ou ne correspondent pas aux critères d'acceptation fixés dans des spécifications.
- Des résultats concernant des contrôles en cours ou de contrôle qualité sont déclarés hors tendances (OOT), lorsque leurs valeurs, bien que restant dans les limites fixées par les spécifications, s'écartent dans le temps de la valeur moyenne des résultats attendus et des limites de contrôles supérieures et/ou inférieures reflétant les tendances.
- Le traitement des résultats hors spécifications et des résultats hors tendances concerne autant la substance active que le médicament, ainsi que leurs matières premières, leurs composants tels qu'excipients et articles de conditionnement. Ce traitement concerne également les résultats des tests de laboratoire de contrôle dédiés au suivi des études de stabilité, aux tests analytiques de validation, aux tests de microbiologie.
- Les modes de détection et de gestion des OOS et des OOT passent par la maîtrise statistique des procédés de fabrication et des méthodes d'analyse de manière à déterminer les causes de variabilité, à fixer des limites de contrôle (supérieures et inférieures) des tendances de variabilité.

Le traitement des résultats OOS et OOT

❖ TRAITEMENT DES RESULTATS HORS SPECIFICATION

❑ Principes

- Tout résultat trouvé hors spécification nécessite une investigation pour en trouver la/les cause/s, sachant que cette/ces causes peu(ven)t aussi bien résulter d'un défaut dans la méthode analytique de mesure que dans la conduite du procédé de fabrication. Ceci constitue les deux phases de l'investigation.
- Si l'investigation conduit au rejet d'un lot, celle-ci doit s'étendre à tous les lots issus du produit incriminé afin de se prononcer sur leur conformité.
- L'investigation doit conduire à un rapport écrit identifiant la cause et spécifiant les actions correctives ainsi que les mesures accompagnant leur suivi.
- L'analyse primaire doit d'abord s'assurer de la précision et de la justesse de la méthode de contrôle afin d'écarter toute erreur de laboratoire ou toute défaillance de l'équipement de mesure.
- Si l'analyse primaire a permis d'écarter toute erreur de laboratoire, la deuxième phase consiste en une investigation de fond qui peut inclure également, si besoin, les données produites par un sous-traitant.



Le traitement des résultats OOS et OOT

❖ TRAITEMENT DES RESULTATS HORS SPECIFICATIONS

❑ Responsabilités pour la phase primaire d'investigation

- Analyste: Il doit s'assurer de la validité et des performances de la méthode de mesure ainsi que des équipements de mesure lors de la conduite des tests analytiques, ceci incluant la pertinence des paramètres et la qualité des analytes de référence. Si après vérification, le caractère hors spécifications d'un résultat est confirmé, il doit en informer sans délai sa hiérarchie.
- Responsable analyste: Il doit superviser l'investigation concernant la méthodologie d'analyse (phase primaire) et analyser les données brutes et les calculs pour décider s'il faut écarter ou non l'erreur de laboratoire et s'il faut envisager un problème dans le procédé de fabrication. Eventuellement, pour confirmation, il peut ordonner une réanalyse comportant un changement dans les échantillons prélevés ainsi que dans les réactifs et standards utilisés pour l'analyse et si nécessaire, une vérification des paramètres techniques de performance de l'équipement de mesure.

❑ Deuxième phase : investigations approfondies

- Cette investigation consiste en une revue de détail du procédé de production, de la procédure de prélèvement et peut inclure des tests de laboratoire complémentaires.
- L'investigation est conduite par l'unité qualité en charge du contrôle qualité avec la participation des départements impliqués dans la production, ce qui peut inclure un sous-traitant et peut, si nécessaire, impliquer le service de maintenance des équipements.
- L'investigation consiste en la revue de la documentation de fabrication et doit comporter un rapport explicitant les causes du problème et les actions correctives préconisées. Si la cause du problème est confirmée, l'investigation doit déboucher sur le rejet du produit, elle peut éventuellement prescrire un retraitement du produit, ou exiger un changement de matière première ou d'article de conditionnement, ceci entraînant une nouvelle fabrication, ce qui conduira dans tous les cas à de nouveaux tests de laboratoire en vue d'une nouvelle décision d'acceptation du lot, afin de confirmer la validité des actions correctives.

Le traitement des résultats OOS et OOT

❖ TRAITEMENT DES RESULTATS HORS SPECIFICATIONS

❑ Deuxième phase : investigations approfondies (suite)

- Les investigations peuvent également conduire à de nouveaux tests (*retesting*) ou à de nouveaux prélèvements (*resampling*)
- *Retesting* : De nouvelles analyses peuvent être conduites sur l'échantillon original selon un protocole de « retest » par un analyste différent de celui qui a produit les résultats hors spécifications. Le *retesting* ne consiste pas à orienter les tests et à évaluer les données jusqu'à obtenir un résultat acceptable, ce qui est contraire au BPF, mais il sert à confirmer ou à infirmer la pertinence et la robustesse de la méthode d'analyse, de la méthode de calcul et des paramètres techniques de l'équipement d'analyse. Le *retesting* peut conclure, soit à une erreur méthodologique ou à une faille dans l'équipement d'analyse, soit à une validation méthodologique et technique des conditions d'analyse. Dans le premier cas, la méthode doit être réévaluée ou l'équipement doit être requalifié, dans le deuxième cas, l'investigation doit être poursuivie sur les conditions de prélèvement.
- *Resampling* : Afin d'écarter tout doute sur la méthode de prélèvement, un nouveau prélèvement peut être décidé sur le lot incriminé ou sur une partie du prélèvement stock original. A cet effet, une vérification de la procédure de prélèvement peut être conduite, ce qui peut donner lieu à des prélèvements effectués par plusieurs opérateurs pour en assurer la pertinence et la répétabilité. L'investigation peut éventuellement conduire à conclure à une mauvaise méthode, soit de prélèvement, soit de préparation de l'échantillon, notamment dans la méthode d'aliquotage. Un tel résultat exige la réécriture de la procédure de prélèvement et d'échantillonnage et une validation.

❑ Décision finale

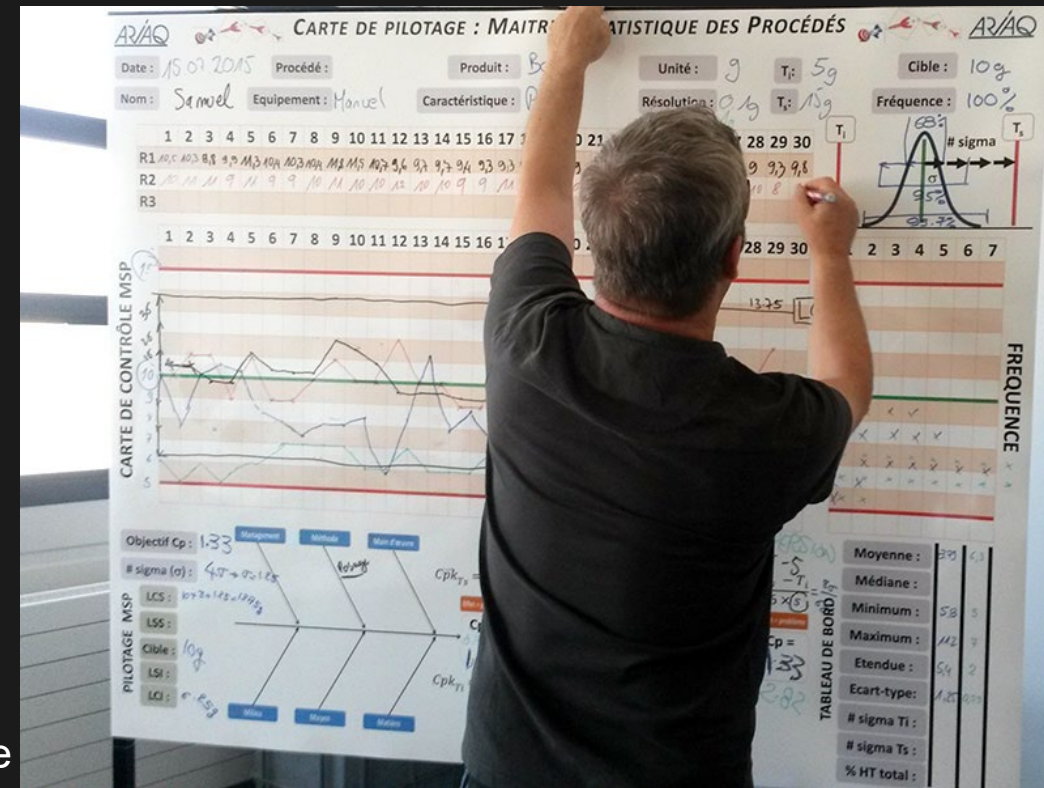
- Afin de conclure les investigations, il appartient à l'unité qualité en charge du contrôle d'évaluer les résultats apportés par les investigations et de se prononcer sur la qualité du lot incriminé par les résultats hors spécifications. L'unité qualité est donc en charge d'évaluer les résultats des investigations. Si les investigations confirment un défaut de qualité du lot confirmé par le *retesting*, la décision de *rejet du lot sera prise*. Si les investigations ne peuvent conduire à un défaut qualité du lot, le lot sera libéré. Si les investigations conduisent à un défaut méthodologique affectant soit la méthode d'analyse, soit celle de prélèvement, l'unité qualité exigera la *mise en œuvre d'actions correctives et la production d'un rapport de revalidation* afin d'assurer la continuité de la pertinence du contrôle qualité.

Le traitement des résultats OOS et OOT

❖ LA GESTION DES RESULTATS HORS TENDANCES

❑ Principes à prendre en considération

- Les résultats hors tendance peuvent se présenter dans deux situations différentes:
 - ✓ Cas où aucune tendance n'est pas attendue, par exemple en production ou lors de tests de suivi de processus où l'on est sous contrôle statistique.
 - ✓ Cas où une tendance est attendue, par exemple lors des études de suivi de stabilité où certaines spécifications peuvent varier.
- Les données générées lors des tests de contrôles qualité, de microbiologie ou de stabilité peuvent être de deux types :
 - ✓ Continues, comme par exemple le dosage, le taux d'impuretés, la dureté, la vitesse de dissolution, le nombre de germes; ainsi une variable continue peut prendre une infinité de valeurs dans une plage de valeurs fixée, formant ainsi un ensemble continu;
 - ✓ Discrètes, comme par exemple un test d'identification ou d'apparence, ces données ayant une valeur finie.



Le traitement des résultats OOS et OOT

❖ LA GESTION DES RESULTATS HORS TENDANCES

❑ Principes à prendre en considération

- Comme pour un résultat trouvé OOS, un ou des résultats trouvés hors tendances (OOT) nécessitent une investigation destinée d'abord, à en trouver les causes et par la suite, d'y apporter des actions de correction et/ou de prévention.
- Les résultats hors tendances concernent autant le principe actif que le médicament, mais aussi leurs matières premières, ils peuvent se référer aux spécifications établies pour le contrôle qualité des lots produits et à celles adoptées pour les études de stabilité.
 - ✓ C'est lors des revues qualité de produit(s) que des résultats OOT par rapport aux spécifications de contrôle qualité peuvent être mis en évidence. Les investigations qui en résultent sont destinées à apporter des corrections, soit en matière de conduite des procédés, soit en considérant les modes de prélèvement des échantillons pour analyse ou encore en analysant la capabilité de la méthode analytique de test (cmc).
 - ✓ C'est lors du suivi des études de stabilité des produits commercialisés (principes actifs et/ou médicament) que des résultats OOT peuvent être mis en évidence et dans ces conditions, une analyse de leur évolution est impérative afin d'évaluer les incidences sur la qualité, mais aussi sur l'efficacité et la sécurité car l'apparition d'impuretés, s'accompagnant généralement d'un dé-titrage en substance active, l'investigation peut conduire jusqu'à une remise en cause des matériaux de conditionnement censés assurer la stabilité, ou encore les recommandations de conservation enregistrées, donc la durée de péremption.

Le traitement des résultats OOS et OOT

❖ LA GESTION DES RESULTATS HORS TENDANCES

❑ Les investigations à conduire

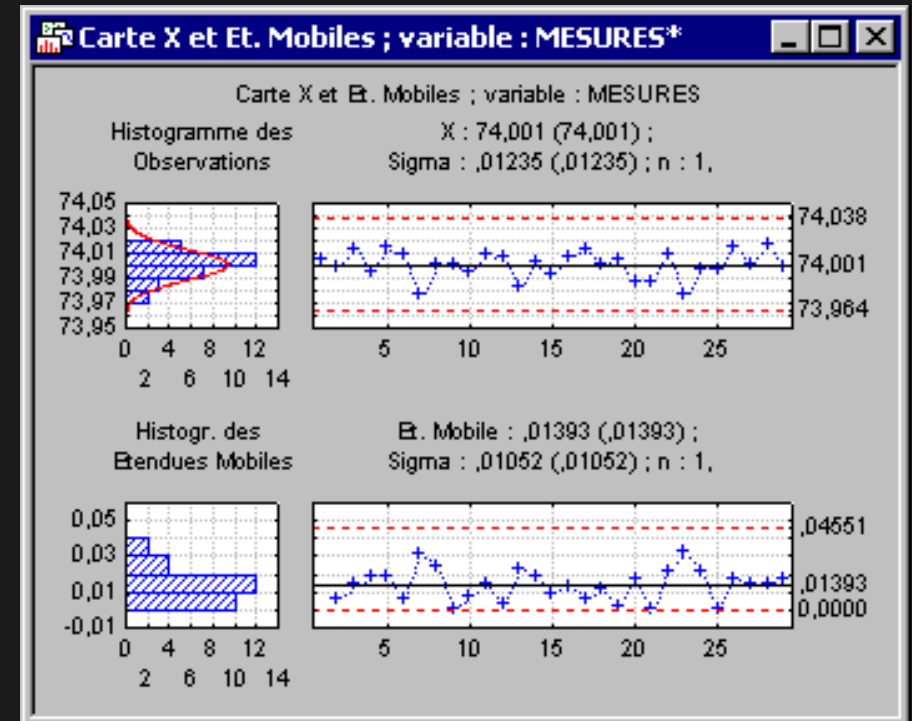
- La complexité des procédés est une source de variabilité qui peut rendre le processus général de production instable, ce qui peut se répercuter sur les données de contrôle que celles-ci soient « *in-process* » ou de contrôle qualité sur le produit fabriqué. Les facteurs d'instabilité peuvent être classés suivant les critères de l'outil qualité dit 5 M: Méthode, Matériel, Milieu, Matière, Main d'œuvre (Ishikawa).
- L'analyse de risque de variabilités pouvant conduire à des déviations génératrices de résultats OOT permet d'établir une cartographie des risques associés à un procédé ou à une méthode d'analyse
- Contrairement à un/des résultats classés OOS qui exigent des investigations immédiates suite à un contrôle qualité ou 'in process' sur un lot, les résultats OOT ne sont obtenus qu'à la suite d'une revue rétrospective sur une période de temps (1 à 3 ans) des résultats d'analyse de plusieurs lots (libérés) concernant un critère ou plusieurs critères d'acceptation, ce qui doit déclencher une phase d'investigation pour en trouver la cause.
- Une analyse primaire de recherche des causes, identiques à celle conduite pour les résultats OOS s'impose. Si celle-ci n'a pas permis de trouver d'erreur d'interprétation ou de calcul, une analyse plus approfondie s'impose, soit au niveau de la procédure de prélèvement, soit dans la conduite de tests, ce qui peut aussi conduire à une évaluation de la capabilité de la méthode de contrôle (Cmc) ou du procédé. (Cp)
- Une analyse statistique des tendances des données variables continues doit conduire à calculer des limites supérieures et inférieures de contrôle de tendance figurant la variation calculée selon une loi normale; toute valeur en dehors de ces limites tout en restant dans les valeurs limites des spécifications est considérée comme un résultat OOT (exemples: variation de l'uniformité de masse d'un comprimé ou du dosage en substance active dans un comprimé ou une solution)
- La méthode 6 sigma (écart vs la moyenne) est particulièrement recommandée pour exprimer les tendances

Le traitement des résultats OOS et OOT

❖ LA GESTION DES RESULTATS HORS TENDANCES

❑ Les actions à mettre en œuvre

- L'importance de l'amplitude des tendances ou celle de la fréquence des résultats OOT doivent conduire à envisager des actions correctives et préventives.
- Les résultats notés OOT sont des alarmes sur un manque de robustesse d'un procédé, sur une variation de la stabilité ou de la stérilité d'un produit ou même de la capacité d'une méthode de test analytique car, ils préfigurent la potentialité d'aboutir à des résultats OOS.
- Des moyens de détection et d'évaluation, tels que des cartes de contrôle avec calcul des tendances peuvent être mis en œuvre (carte sur la moyenne et/ou sur la marge de variation), elles permettent d'assurer l'information de l'assurance qualité laquelle, en fonction des résultats des investigations, déterminera des actions ciblées (CAPAs) nécessitant un suivi d'efficacité.



Le traitement des résultats OOS et OOT

❖ LA GESTION DES RESULTATS HORS TENDANCES ET DES RESULTATS HORS TENDANCES

❑ Conclusions et exigences

- La détection et la gestion des résultats OOT/OOS constituent donc des **actions préventives** vis-à-vis du risque qualité pouvant affecter le médicament
- La gestion des OOT/OOS s'inscrit bien dans une **démarche de qualité totale**
- La gestion et le traitement des OOS et des OOT sont deux éléments importants du management du risque qualité et du bon fonctionnement et de l'efficacité du système qualité interne à l'entreprise (ICH Q9 et Q10)
- Des procédures précises doivent régir les opérations permettant de mener les investigations, de définir les responsabilités et de spécifier les actions de prévention et de correction, ainsi que les éléments de traçabilité

Le traitement des résultats OOS et OOT

❖ TRAITEMENT DES RESULTATS OOS & OOT

☐ Références réglementaires

- **FDA** : . Investigating of Out-of-Specifications (OOS) testing results for pharmaceutical production.(October 2006)
- **ICH Q7** : Good Manufacturing Practice Guide for Active Ingredient - section 11 Laboratory Controls 11.15; gestion des OOS (November 2000)
- **MHRA**: Out of Specification & Out of Trend investigations (October 2017)
- **BPF-ANSM** : Partie I, Chapitre 6, Contrôle de la Qualité, section 6.35. Partie II, Chapitre 11, Contrôles en laboratoire, section 11.15, Partie III, Bonnes pratiques de fabrication, Gestion du risque qualité-section 3; Système qualité pharmaceutique-section 3. (mai 2019)

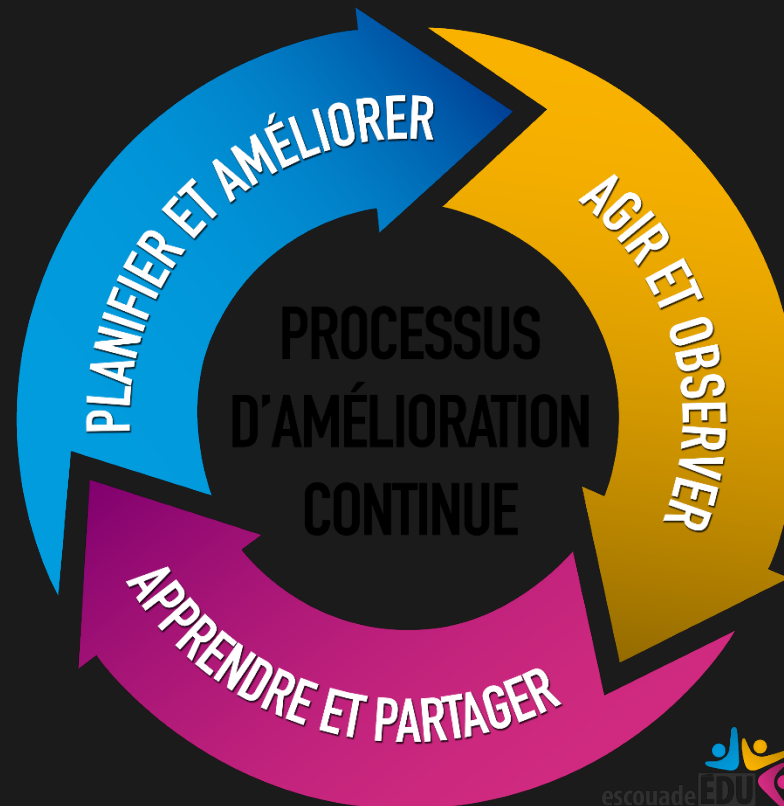
☐ Bibliographie recommandée

- Identification et suivi des résultats hors tendance au laboratoire de contrôle qualité, T. Jazexhiu, Thèse d'état pharmacie , Montpellier, Novembre 2019
- Handling out of specifications results , K.A.Kumar, N.Y.Gupta, Int. J. of Pharmaceutical Quality assurance 2015 6(2) 38-44
- Session d'étude SFSTP (5/12/2012) - Gestion des résultats OOS: de la déclaration à la décision
- Out of specification (Aktehom) Industrie pharma 31, n°33 (avril 2008)

Procédures d'amélioration continue

LA REVUE QUALITE DU PRODUIT

Un outil partagé pour l'amélioration continue des produits et des procédés



Production : la Revue Qualité du Produit

❖ INTRODUCTION

- La **revue qualité du produit** concerne autant **la substance active** que le **produit médicament**
- La revue qualité du produit consiste en une revue de données quantitatives et qualitatives suivie d'une analyse dont les résultats sont collectés dans un document qualité dont l'objectif est d'évaluer la maîtrise des procédés et de juger de la nécessité d'apporter des modifications en vue d'assurer le maintien de la qualité des produits fabriqués. Cette revue s'intègre dans la démarche d'amélioration continue et des principes du management de la qualité. Elle juge ainsi de la répétabilité des procédés et permet de réaliser un bilan par produits des lots commercialisés sur une période déterminée depuis leur fabrication jusqu'à leur péremption.
- L'exigence de cette revue est introduite dans les BPF dans sa partie I (section 1,10) pour les médicaments à usage humain et pour la substance active dans la partie II (section 2,6)

Production : la Revue Qualité du Produit

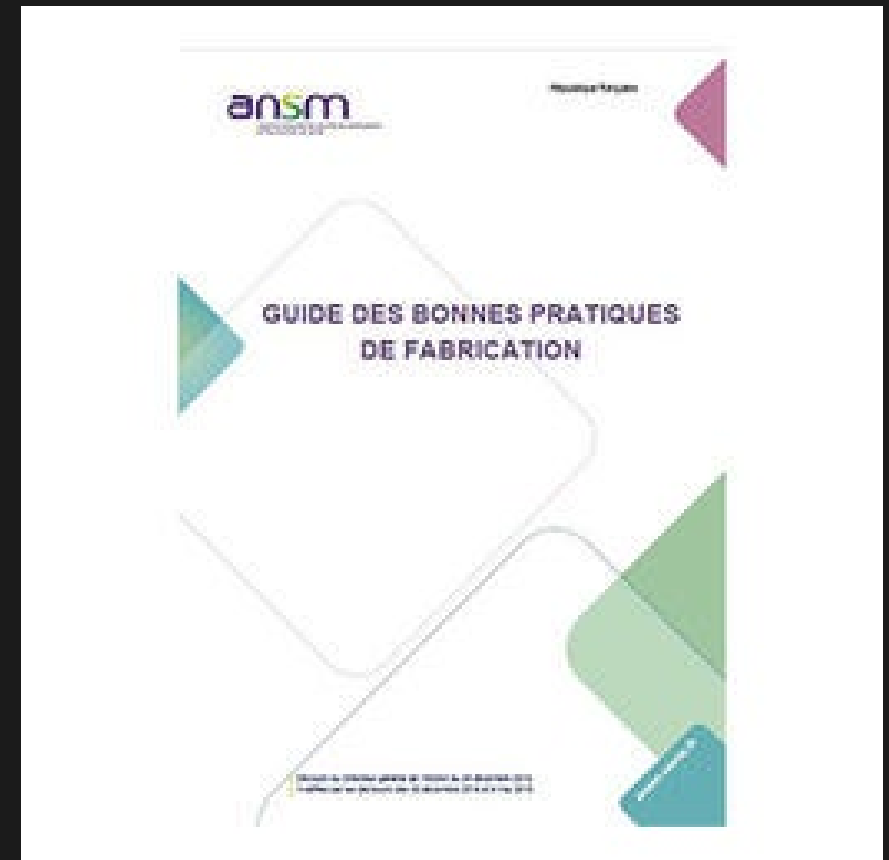
❖ OBJECTIFS (BPF , 2023)

Revue qualité produit chapitre I, section 1.10

- Des revues qualité périodiques ou continues des médicaments autorisés, doivent être menées afin de vérifier la répétabilité des procédés existants, la pertinence des spécifications en cours (matières premières et produits finis), de mettre en évidence toute évolution, d'identifier toute amélioration à apporter aux produits et aux procédés.

Revue Qualité de la substance active, chapitre II, section 2.6

- Des revues de qualité des substances actives doivent être conduites régulièrement avec l'objectif de vérifier la régularité des procédés, de telles revues doivent être menées au minimum, une fois par an.



Production : la Revue Qualité du Produit

❖ MISE EN ŒUVRE (BPF 2023)

- **Revue qualité produit.** Elle consiste en une revue:
 - Des matières premières et des articles de conditionnement utilisés;
 - Des contrôles 'in process' critiques et des contrôles du 'produit fini';
 - De tous les lots non conformes;
 - De toutes les déviations significatives et des non conformités (OOS), leurs investigations et l'efficacité des mesures correctives et préventives;
 - De tous les changements (procédés, méthodes, spécifications);
 - Des variations par rapport à l'AMM;
 - Des résultats du programme de suivi des stabilités et des tendances (OOT)
 - Des retours, des réclamations et des rappels.
 - De la pertinence de toute mesure corrective antérieure relative au procédé de fabrication du produit (formulation, conditionnement) et aux équipements;
 - Des engagements pris après le dépôt de l'AMM et celui des variations;
 - Du statut de qualification des équipements et des utilités;
 - Des contrats et cahiers de charge techniques.



Production : la Revue Qualité du Produit

❖ MISE EN ŒUVRE (BPF 2023)

- **Revue qualité de la substance active.** Elle consiste en une revue (suite):
 - Des contrôle en cours critiques de procédé et des résultats des contrôles critiques sur la substance active;
 - De tous les lots non conformes aux spécifications établies;
 - De tous les écarts et non conformités critiques avec les enquêtes s'y rapportant;
 - De toutes les modifications mises en œuvre pour les procédés et les méthodes analytiques;
 - Des résultats des études de stabilité;
 - Des retours, des réclamations et des rappels relatifs à des problèmes de qualité.
 - Des actions correctives et de leur suivi d 'efficacité (indices de performances).



Production : la Revue Qualité du Produit

❖ CONSEQUENCES

- **Revue qualité du produit fini (médicament)**
 - L'examen de cette revue peut et doit conduire à:
 - A évaluer la nécessité de mettre en œuvre **des actions correctives et préventives**;
 - Effectuer **des revalidations**.
 - Des procédures doivent définir la méthodologie et la gestion du suivi des actions correctives et de leur efficacité via des auto-inspections.
 - Les revues qualité produit peuvent être regroupées par type de produits.
 - La répartition des responsabilités doit être définie entre le fabricant, l'exploitant et le titulaire de l'AMM.
- **Revue qualité de la substance active**
 - Les résultats de cette revue doivent être évalués et la nécessité de mettre en œuvre des actions correctives ou des revalidations doit être estimée et leurs raisons doivent être documentées.

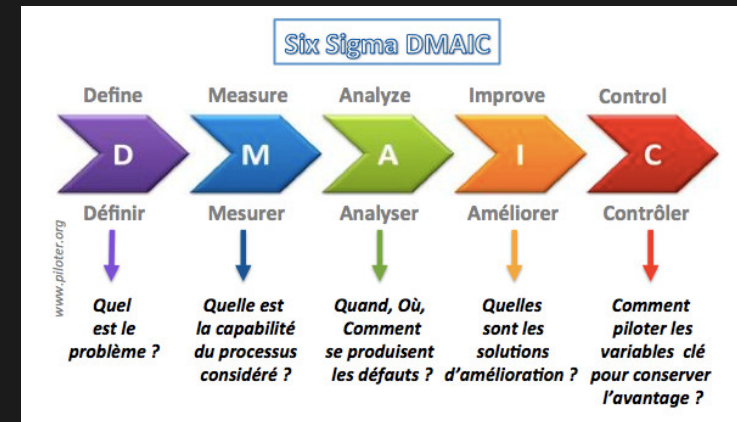


Production : la Revue Qualité du Produit

❖ Réalisation d'une revue qualité du produit ou de la substance active

➤ La méthodologie peut s'intégrer dans une démarche **DMAIC*** pour « **Define, Measure, Analyze, Improve, Control** »

- **Define:** La direction doit définir un planning annuel des revues incluant la liste des produits, la fréquence des revues, les périodes de prise en compte, le choix des éléments pris en compte ainsi que les décisions prises dans les revues précédentes. Ce planning doit reprendre les concepts de management des risques inclus dans les guidelines ICH Q8, Q9 et Q11. Ce planning concerne l'assurance qualité opérationnelle, la production, le conditionnement, le contrôle qualité, la métrologie, la logistique-maintenance et les affaires réglementaires.
- **Measure:** Chaque service désigne la personne en charge de participer à la revue et de rédiger la documentation demandée par le responsable du produit.
- **Analyze:** Le responsable produit fait la synthèse des données et reprend toutes les données correspondant aux événements marquants de la revue tels que déviations, tendances et réclamations. Ce rôle est essentiel car il permet grâce à une vue globale de visualiser les récurrences de déviations dans les procédés ou les résultats d'analyse hors tendances ou hors spécifications, et est à même de juger de la pertinence des actions prises avant et d'évaluer la nécessité de revalidation du procédé.
- **Improve:** Le responsable produit devra proposer avec les responsables de services la nécessité de mettre en œuvre des CAPAs, des indicateurs de performance et de pilotage qui seront analysés par une réunion dite qualité dans une deuxième temps.
- **Control:** La revue qualité et ses décisions et propositions sont approuvées par les responsables des services concernés, puis par le responsable de l'assurance qualité et le directeur de la production.
- * *Guide de mise en place d'une Démarche 6 Sigma L. Chavanon et coll.*

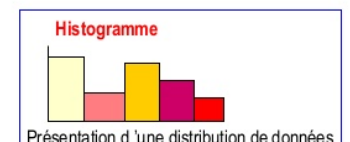
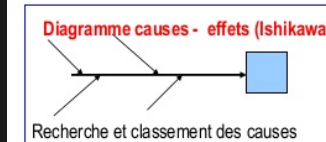


Production : la Revue Qualité du Produit

❖ Réalisation d'une revue qualité du produit ou de la substance active

- Afin que cette revue soit performante et opérationnelle, il est nécessaire que les intervenants des services impliqués soient formés aux outils de la qualité
- Principales méthodologies applicables:
 - QQQQCCP: Quoi, Qui, Où, Quand, Comment, Combien, Pourquoi; utilisée dans la recherche des causes
 - 5M, éventuellement 7M (Diagramme Ishikawa): Matières, Méthodes, Main d'œuvre, Milieu, Machine, auxquels on peut ajouter Management, Monnaie, utilisée pour expliquer les origines potentielles de tout problème et évaluer leurs impacts
- La revue doit conduire à des propositions d'actions et de décisions qui doivent être:
 - En conformité avec les réglementations,
 - Aisées à mettre en œuvre,
 - Réalisables sans affecter les délais,
 - Valorisantes pour le site de production,
 - Comprises et acceptées par tous.
- Des travaux par atelier doivent pouvoir conduire à des pistes d'amélioration.

7 outils traditionnels (amélioration corrective)



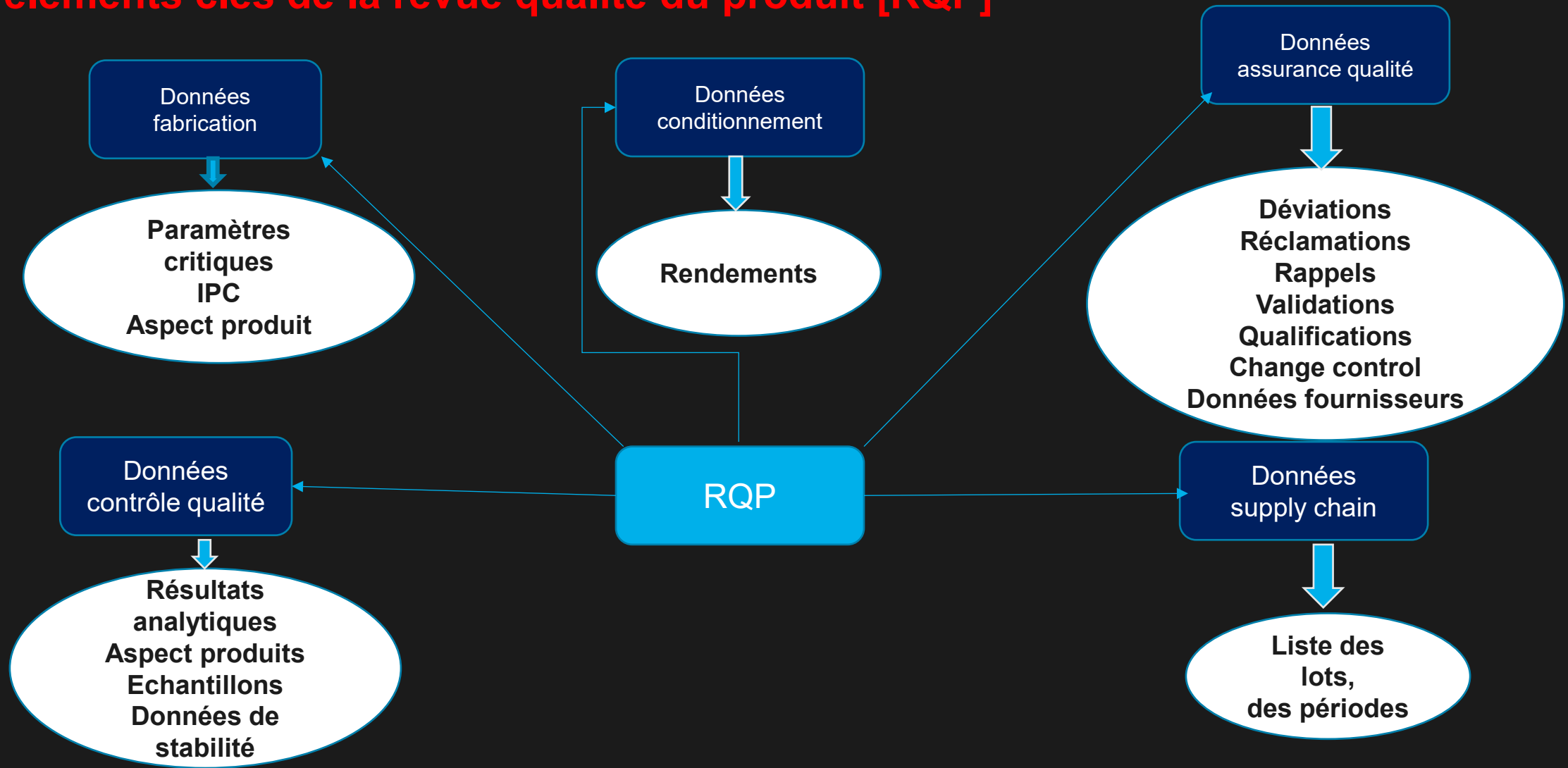
Feuille de relevés

	1	2	3	4	5
	I	II	III	I	

Recueil de données

Production : la Revue Qualité du Produit

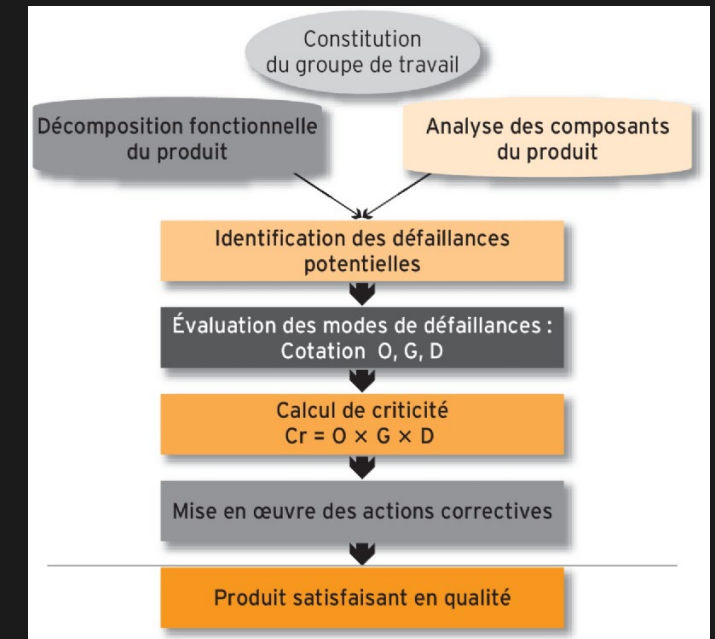
❖ Les éléments clés de la revue qualité du produit [RQP]



Production : la Revue Qualité du Produit

❖ Éléments clés –Retour d'expérience

- **Périodicité** : annuelle et/ou sur (x) lots minimum
- **Nombre de lots**: examen de tous les lots sur la période ou tous les lots représentatifs
- **Sélection des critères pour l'analyse**:
 - ✓ En fonction des produits, des données de développement
 - ✓ Critères pertinents
 - ✓ Représentation graphique pour une analyse des tendances
- **Liste des déviations**
 - ✓ Ajouter les actions correspondantes et le suivi de leur efficacité
- **Liste des réclamations**
 - ✓ Travailler sur l'analyse des tendances et proposer des actions
- **Importance de la conclusion**
 - ✓ Fournir un résumé exploitable
- **Analyse et approbation du document de synthèse**
- **Utilisation comme outil de management**



Production : la Revue Qualité du Produit

- Méthodologie: exemple AMDEC*
- Approche processus-cartographie
- Coordinateur de projet
- Travail en équipe ou groupe de projet
- Engagement du management sur quatre étapes

* *Bibliographie spécifique*

- AMDEC Guide pratique 2° édition G. Landy (2018)
- Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité dans le circuit des médicaments. E. Demers et al. 2018, Canad. J. Hosp. Pharm. 71 (6) 376-384

3

Mise en œuvre de la méthode AMDEC

- **Exploitation des résultats et proposition d'actions d'amélioration**
 - définition d'un seuil limite de criticité → diagramme de Farmer

Critère	Gravité	Fréquence	DéTECTABILITÉ
Cotation	1	1	4
	2	2	3
	3	3	2
	4	4	1

IC = G x F x D,
donc seuil de priorité = IC > 12

- au-delà de ce seuil : proposition d'action
- réévaluation de la criticité après mise en place virtuelle de l'action

[illegible]

Production : la Revue Qualité du Produit

❖ Analyse du processus de RQP–retour(s) d'expérience

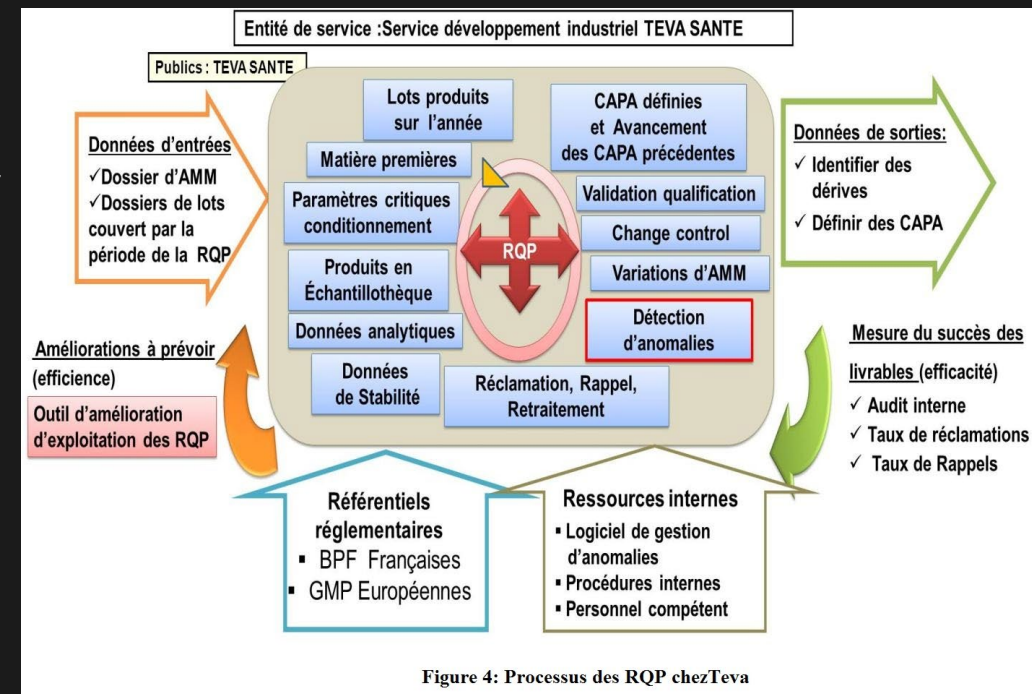
- **Étape 1** : établir une cartographie du processus
- **Étape 2** : identifier les gaps éventuels
- **Étape 3**: identifier les améliorations pour :
 - Faciliter la création des RQP
 - Capitaliser les analyses de RQP afin d'améliorer le processus
- **Étape 4**: intégrer l'amélioration du processus de RQP dans le cadre de l'amélioration continue telle que préconisée par ICH Q10



Production : la Revue Qualité du Produit

❖ Retours sur investissement de la RQP

- Analyse inter revues et inter produits pour définition d'actions préventives
- Détection des variations réglementaires ou qualité
- Analyse par rapport au dernier rapport de revue pour assurer une continuité dans l'analyse de tendances et un suivi des actions d'amélioration
- Validation rétrospective continue
- Élément primordial d'un système qualité solide et efficient
- Opportunité de contrôler le niveau de maîtrise des produits et des procédés
- Outil de management et d'amélioration continue dans le cadre d'ICH Q10



Production : la Revue Qualité du Produit

❖ Bibliographie recommandée

- Thèse état pharmacie, B. Houard, Rouen (21/6/2012)
- L'approche Lean : Méthodes et outils appliqués aux ateliers de production pharmaceutique, Thèse d'état pharmacie F. Olivier, Grenoble septembre 2009,

❖ EXIGENCES REGLEMENTAIRES

- ANSM Guides des bonnes pratiques de Fabrication, 2019 Chapitre 1 section 1,10 et Chapitre 2, section 2,6.
- 21 CFR PART 211-180 e (US)
- BPF canadiennes
- Japanese GMP
- ICH Q7 chapitre 2.5
- ICH Q10 chapitre 3.2.1

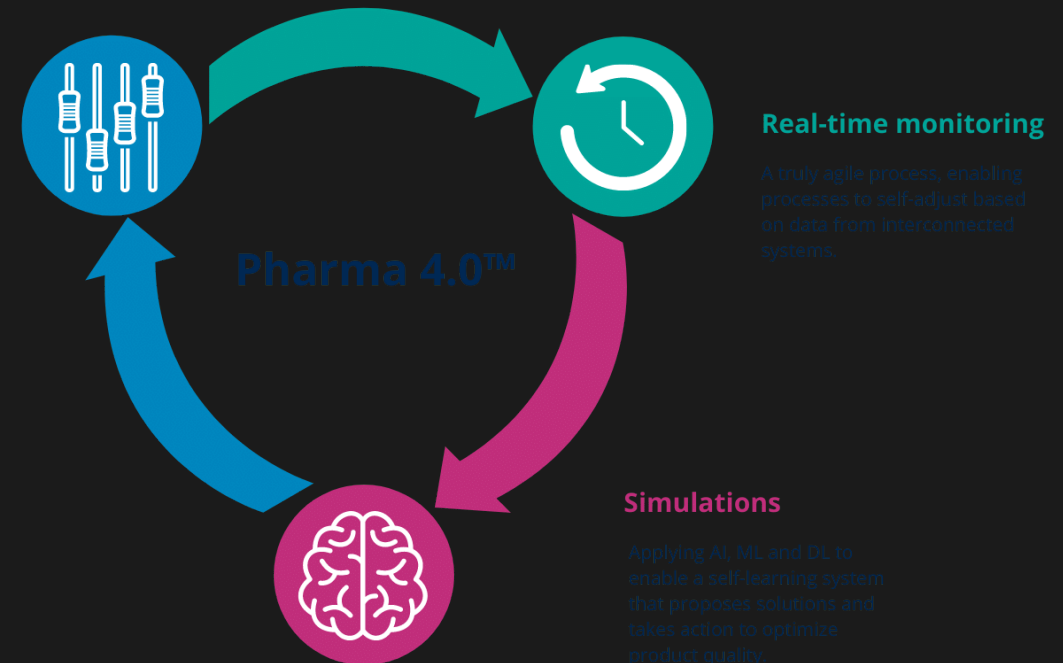
Procédures d'amélioration continue

Pharma 4.0: La robotisation et la digitalisation (IA), des vecteurs d'amélioration continue



Control of manufacturing process

Automation and elimination of human or manual intervention drive faster responses to intelligence derived from data.



La robotisation et la digitalisation (IA) des vecteurs d'amélioration continue

❖ Pharma 4.0 (ISPE*) correspond à la quatrième révolution industrielle

- Nouvelle génération d'usines connectées et intelligentes
- Mise en réseau des systèmes de production, facteur d'autonomie
- Stratégies numériques adaptées à la production des médicaments et des dispositifs médicaux
- Amélioration de la productivité, de la conformité, actions correctives en temps réel

❖ La Pharma 4.0 permet

- **d'améliorer l'efficacité et l'agilité des industries pharmaceutiques**, grâce à la connectivité. À la clé, une amélioration sur la traçabilité et la qualité, mais aussi sur le stockage, la logistique et l'approvisionnement

**ISPE: International Society of Pharmaceutical Engineers*

La robotisation et la digitalisation (IA) des vecteurs d'amélioration continue

❖ Comment adapter l'industrie 4,0 aux contraintes de la fabrication pharmaceutique:

- Simplifier les processus et éliminer la documentation papier ;
- Mieux communiquer tout au long du cycle de vie des médicaments afin d'éviter les silos de données ;
- Améliorer la collecte et le partage de données avec les organismes de réglementation ;
- Passer à une validation fondée sur le risque et avec une stratégie de contrôle holistique , c'est-à-dire qui prend en compte la globalité du système,

❖ Les étapes de la digitalisation supposent la mise en place d'une 'maturité numérique' correspondant à:

- L'informatisation des processus manuels pour les automatiser ;
- La connectivité pour synchroniser les systèmes de données ;
- La visibilité grâce aux enregistrements numériques des données de production afin d'aider à la décision ;
- La transparence avec l'augmentation du nombre de données ;
- La prévisibilité pour corriger les problèmes avant qu'ils n'arrivent ;
- L'adaptabilité, étape à laquelle les systèmes deviennent autonomes, anticipent les problèmes et s'auto-corrigent.

La robotisation et la digitalisation (IA) des vecteurs d'amélioration continue

❖ Les particularités des équipements et technologies utilisés pour la Pharma 4.0

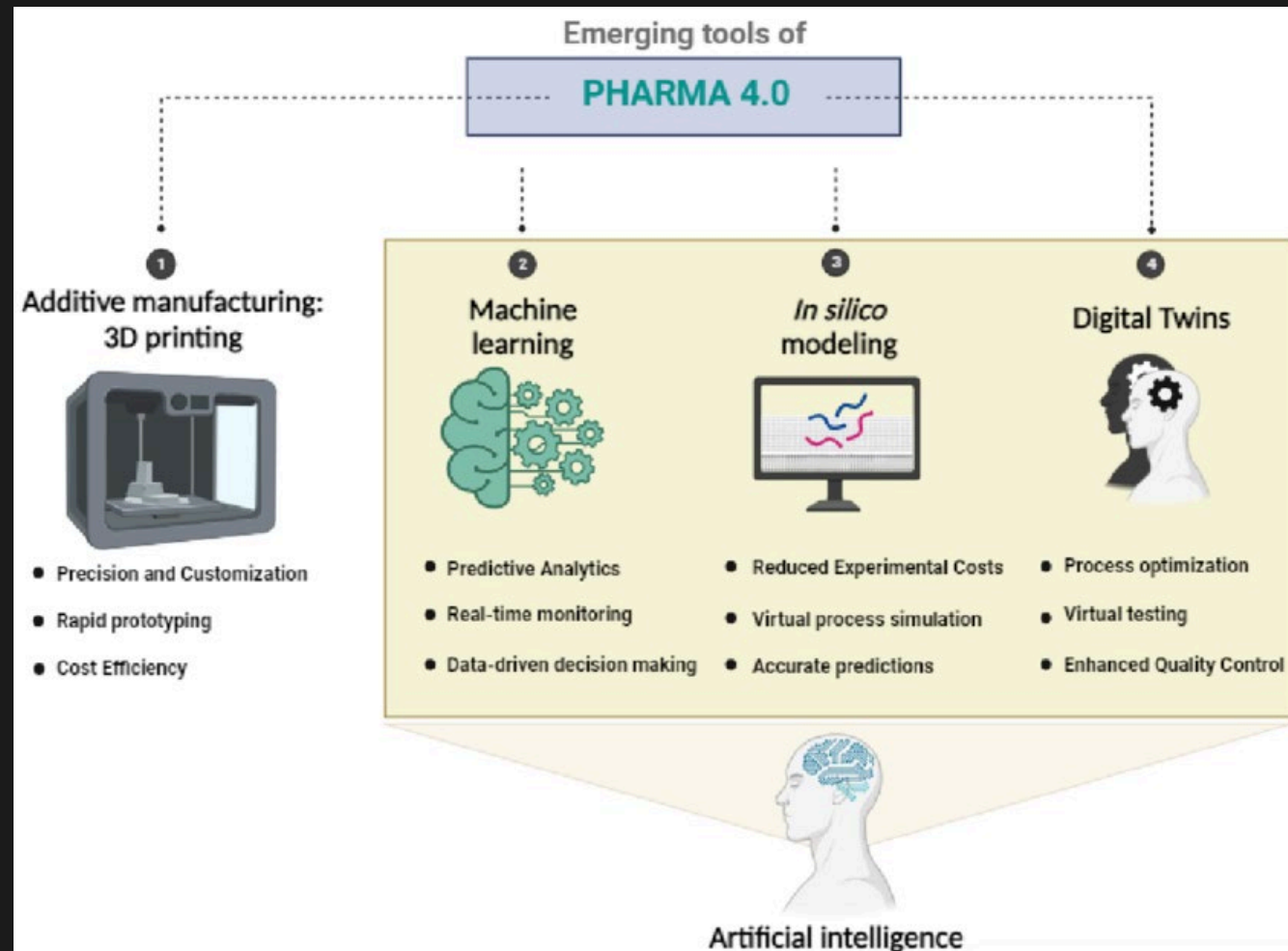
- Des capteurs sont capables de détecter le début d'un dysfonctionnement de machine bien avant qu'il n'apparaisse. L'interconnexion des capteurs optimise la maintenance pour en limiter les coûts grâce à l'analyse des données.

❖ L'application des Bonnes Pratique de Fabrication (BPF) au niveau de la Pharma 4.0

- Grâce à l'utilisation des technologies numériques, la Pharma 4.0 renforce la surveillance et le contrôle des paramètres critiques du processus en permettant de détecter et corriger rapidement des déviations paramétriques.
- L'automatisation dans les zones aseptiques réduit également les risques de contamination croisée et les erreurs humaines, tout en permettant un travail en tandem avec des opérateurs humains en utilisant des robots collaboratifs (ou cobots).

La robotisation et la digitalisation (IA) des vecteurs d'amélioration continue

❖ Les outils de pharma 4,0



Procédures d'amélioration continue

La maîtrise de l'intégrité des données dans l'industrie pharmaceutique



La maîtrise de l'intégrité des données

❖ ENQUETE ANSM (2020): Pour quoi mettre en place une réglementation

- ❑ ? Constat d'une augmentation significative des problèmes liés à l'intégrité des données lors des inspections
- ❑ Cas de plus en plus fréquents de fraudes dites sophistiquées ayant un impact potentiel sur la qualité des médicaments et, par conséquent, sur la sécurité des patients
- ❑ Nombreux écarts et non conformités détectés:

Données analytiques, de production et réglementaires falsifiées, telles que:

- Données existantes présentées comme nouvelles, données fabriquées, données manipulées
- Origine de la substance active falsifiée
- Gestion des formulaires vierges non maîtrisée: enregistrements réécrits, formulaires partiellement remplis mis au rebut
- Données non enregistrées en temps réel
- Enregistrements antidatés
- Enregistrements non remplis par l'initiateur des données
- Enregistrements de dossier de lots ou de contrôle non disponibles



La maîtrise de l'intégrité des données

❖ Pour quoi mettre en place une réglementation ?

❑ Nombreux écarts et non conformités détectés: (Analyse de l'ANSM)

➤ Systèmes informatisés mal conçus et/ou mal contrôlés:

- Absence de système de gestion des profils utilisateurs: pas d'identifiant, ni de mot de passe, profil partagé, profil administrateur disponible pour tout le personnel
- Absence d'audit trail ou audit trail inactivé
- Absence de protection contre la suppression des données
- Absence de sauvegarde des données

➤ Analyses non officielles des échantillon CQ: échantillon test

➤ Ré-analyses jusqu'à obtention de résultats acceptables: orientation vers un résultat cible

➤ Intégration manuelle erronée des pics de chromatographie

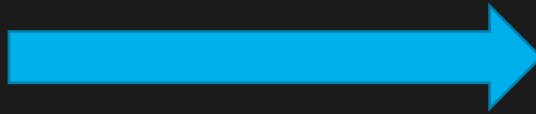


La maîtrise de l'intégrité des données

❖ QU'EST-CE QUE L'INTEGRITE DES DONNEES?

Mesure dans laquelle
toutes les données
doivent être
**complètes,
cohérentes, précises**
tout au long du cycle
de vie

Données générées



1. Système papier

2. Systèmes informatisés :

- Appareils simples
 - ✓ Système hybride
- Equipement connecté à un système informatisé complexe
 - ✓ Système électronique
 - ✓ Pharma 4.0

Ce n'est pas une
nouvelle réglementation

Approche nouvelle dans
la gestion des données

Intégrité des données : textes
réglementaires : BPF, ICH

La maîtrise de l'intégrité des données

❖ QU'EST-CE QUE L'INTEGRITE DES DONNEES? Principes ALCOA+

The data should be (*les données doivent être*):

A= ATTRIBUTABLE (*ATTRIBUABLE*)

COMPLETE (*COMPLETE*)

L= LEGIBLE (*LISIBLE*)

CONSISTENT (*COHERENT*)

C= CONTEMPORANEOUS (*CONTEMPORAINE*)

ENDURING (*DURABLE*)

O= ORIGINAL (*ORIGINALE*)

AVAILABLE (*DISPONIBLE*)

A= ACCURATE (*PRECISE*)



La maîtrise de l'intégrité des données

❖ CRITICITE DES DONNEES

- Quels types de décisions les données peuvent elles influencer?
- Quel est l'impact de données sur la qualité des médicaments et la sécurité des patients?

❖ EVALUATION ET ATTENUATION DES RISQUES

❑ EVALUATION DES RISQUES:

- Prendre en compte la vulnérabilité des données; prendre en compte les processus en plus des fonctionnalités des systèmes de données

❑ ATTENUATION DES RISQUES

- Mise en place de mesures de contrôle pour empêcher les activités non autorisées et augmenter la détectabilité



La maîtrise de l'intégrité des données

❖ TEXTES REGLEMENTAIRES : Bonnes Pratiques de Fabrication

❑ Partie I, chapitre 4 Documentation

➤ **Principes :**

- *Des contrôles doivent être mis en œuvre pour garantir la précision, l'intégrité, la disponibilité et la lisibilité des documents*

➤ **Création et contrôles de la documentation :**

- *4.1: Des contrôles appropriés pour les documents électroniques, tels que des modèles, des formulaires, et les documents maîtres, doivent être mis en œuvre. Des contrôles appropriés doivent aussi être mis en place pour garantir l'intégrité des enregistrements pendant toute leur durée d'archivage.*

➤ **Bonnes pratiques documentaires**

- *4.7. Les saisies manuscrites doivent être faites de manière claire, lisible et indélébile*
- *4.8. Les enregistrements doivent être effectués ou finalisés au moment où chaque action est réalisée, de telle sorte que toutes les opérations significatives concernant la fabrication des médicaments puissent être tracées.*
- *4.9. Toute correction apportée à un document doit être signée et datée ; la correction devant permettre la lecture de la mention originale. Le cas échéant, le motif de la correction doit être noté.*

➤ **Archivage des documents:**

- ***4.10:** Chaque enregistrement doit être défini au regard de l'opération de fabrication à laquelle il se rapporte et à sa localisation . Des contrôles sécurisés doivent être mis en place – et validés s'il y a lieu-, afin d'assurer l'intégrité des enregistrements pendant toute la durée de vie de l'archivage*

La maîtrise de l'intégrité des données

❖ TEXTES REGLEMENTAIRES : Bonnes Pratiques de Fabrication

□ Annexe 11 : systèmes informatisés

- **Principes** : *Lorsqu'une application informatisée remplace une opération manuelle, il ne doit pas en résulter une baisse de la qualité du produit, de la maîtrise du processus, ... il ne doit pas en découler une augmentation du risque généralisé au processus,*
- **Généralités:**
 - **1. Gestion du risque:** *La gestion du risque doit être appliquée tout au long du cycle de vie de l'application informatisée en prenant en compte la sécurité des patients, l'intégrité des données et la qualité du produit. Ainsi, les décisions relatives à l'étendue de la validation et aux contrôles de l'intégrité des données doivent être basées sur une évaluation justifiée et documentée des risques liés au système informatisé,*
 - **6. Contrôle d'exactitude:** *Lorsque des données critiques sont introduites manuellement, il est nécessaire de prévoir un contrôle supplémentaire pour en assurer leur exactitude. La criticité et les conséquences potentielles de données erronées ou incorrectement saisies doivent être couvertes par la gestion du risque,*
 - **7. Stockage des données:**
 - ✓ **7.1.** Les données doivent être protégées d'éventuels dommages par des moyens physiques et électroniques. L'accessibilité, la lisibilité et l'exactitude des données stockées doivent être vérifiées. L'accès aux données doit être garanti tout au long de la période de conservation.
 - ✓ **7.2.** Des sauvegardes régulières des données pertinentes doivent être réalisées. L'intégrité et l'exactitude des données sauvegardées, ainsi que la capacité à restaurer les données, doivent être vérifiées pendant la validation et contrôlées périodiquement.

La maîtrise de l'intégrité des données

❖ TEXTES REGLEMENTAIRES : Bonnes Pratiques de Fabrication

□ Annexe 11 : systèmes informatisés

- **9. Traçabilité des modifications :** Il doit être envisagé l'inclusion au sein d'un système informatisé d'un journal (audit trail) permettant de conserver la trace de toute modification ou suppression de données impactant les BPF. L'audit trail doit être disponible et convertible dans un format compréhensible
- **12. Sécurité :** Des moyens physiques et /ou logiques doivent être mis en place afin de restreindre l'accès des systèmes informatisés aux seuls personnels autorisés. Ainsi, on devra privilégier l'utilisation de clés, de badges, de codes personnels associés à des mots de passe, de la biométrie et des accès limités aux zones ou équipements affectés à la saisie des données et ceci en rapport avec la criticité des systèmes
- **13. Gestion des incidents :** Tout incident affectant les défaillances et les erreurs seront signalés et devront donner lieu à des CAPAs
- **14. Signature électronique :** Les enregistrements électroniques peuvent être signés, ces signatures auront la même valeur qu'une signature manuscrite, elles devront être attachées aux documents visés et comporter la date et l'heure de leur application
- **17. Archivage :** Les données peuvent être archivées. L'accessibilité, la lisibilité et l'intégrité de ces données archivées doivent être assurées et vérifiées.

La maîtrise de l'intégrité des données

❖ Dispositions et procédures d'administration des systèmes informatisés

- Les données enregistrées sous forme dynamiques dans les systèmes informatisés doivent rester dans cet état
- Etablissement de la liste des personnels disposant d'un accès avec la spécification de leurs droits
- Mise en place des procédures d'accès (codes avec mots de passe)
- Mise en place d'une déconnexion automatique
- Définir les droits d'accès administrateur et les protéger vis-à-vis des autres opérateurs
- Définir les droits de l'administrateur et assurer la permanence opérationnelle de la fonction par un back-up
- Mise en œuvre opérationnelle d'un audit trail avec une procédure d'examen et de surveillance
- La sauvegarde des données doit être spécifiée dans une procédure
- Toutes ces procédures doivent intégrer les données en provenance des sous-traitants



La maîtrise de l'intégrité des données

❖ RECOMMANDATIONS

- ❑ Il est de la responsabilité de l'industriel de mettre en place une organisation et un système qualité basé sur la gestion du risque permettant de prévenir et de détecter les vulnérabilités des données.
- ❑ Pour cela , il convient de:
 - Définir et identifier les données et les systèmes critiques
 - Sélectionner des systèmes informatisés permettant d'assurer l'intégrité, la traçabilité et la fiabilité des données
 - Sensibiliser le personnel aux problèmes d'intégrité des données



La maîtrise de l'intégrité des données

❖ Références réglementaires

- ❑ **FDA** *Guidance for Industry: Data Integrity and Compliance with CGMP* –, April 2016
- ❑ **MHRA** *GxP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry* -, July 2016
- ❑ **EMA** *Questions and answers: Good Manufacturing Practice - Data Integrity*, August 2016
- ❑ **PIC/S** *Guidance PI 041-1: Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP/GDP Environment – Draft version*, August 2016
- ❑ **WHO** *Technical Report Series No. 996, 2016 - Annex5: Guidance on Good Data and Record Management Practices*
- ❑ **WHO** *Technical Report Serie n°1033 Guideline on data integrity*, 2021

❖ Bibliographie générale recommandée

- ❑ Développement d'une politique d'intégrité des données sur un site pharmaceutique de production T. Delplanque Thèse d'état pharmacie Lille Octobre 2019
- ❑ FDA questions et réponses sur la 'data integrity', D. Jensen, 2020 GxP life line

Production: Procédures d'amélioration continue

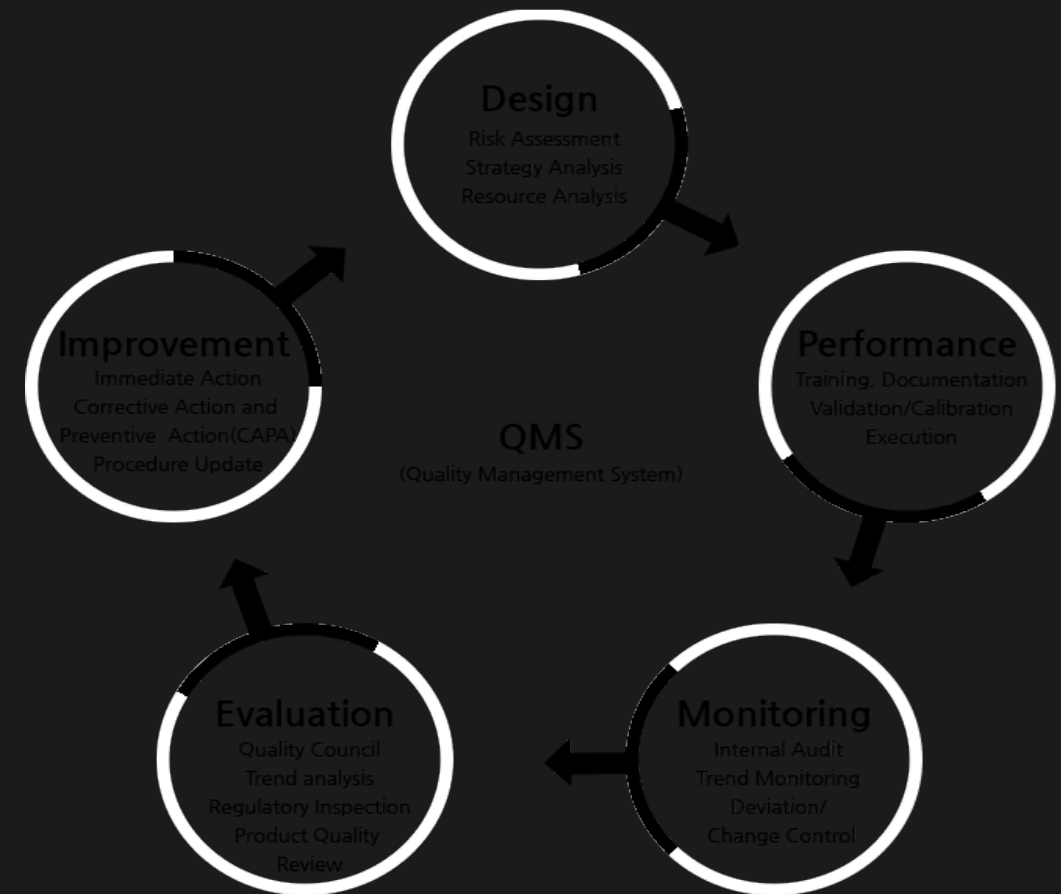
CONCLUSIONS



Production: Procédures d'amélioration continue

Conclusions sur la maîtrise des changements et la gestion des déviations

- ❖ Le changement doit correspondre à une amélioration.
- ❖ Le changement doit être justifié, expliqué et accompagné.
- ❖ L'organisation des changements doit être décrite dans une procédure d'organisation : analyse d'impacts, essais, évaluation, qualification, autorisation, suivi.
- ❖ Toute déviation doit être signalée et instruite.
- ❖ Toute déviation doit être corrigée et sa récurrence doit être prévenue.
- ❖ Une déviation répétitive peut conduire à un changement.
- ❖ La maîtrise des changements et la gestion des déviations nécessitent une implication de tout le personnel, la mise en place d'une formation permanente au Management de la Qualité .



Production: Procédures d'amélioration continue

Conclusions sur la revue qualité des produits et sur la gestion des OOS/OOT

- ❖ La revue qualité du produit (substance active et médicament) participe efficacement à l'amélioration continue de par la détection des défauts qualité récurrents tels que OOS/OOT et par son objectif visant à apporter des actions de prévention, voire de correction, sur les procédés de fabrication et les méthodes de tests.
- ❖ La conduite de la revue qualité du produit, le traitement et la gestion des OOS/OOT et la définition des responsabilités associées doivent être décrits dans une/des procédures.
- ❖ La revue qualité du produit est un outil de management de la qualité et de responsabilisation du personnel, elle garantit le maintien de la pertinence des procédures d'amélioration continue.
- ❖ La revue qualité du produit est un des outils opérationnels et organisationnels du système qualité de l'entreprise



Production: Procédures d'amélioration continue

CONCLUSION GENERALE

L'amélioration continue de la production pharmaceutique et des moyens de contrôle de la qualité s'impose à l'industrie pharmaceutique, elle doit avoir pour préoccupation majeure l'amélioration du service médical rendu aux patients.

Pour assurer cela, cette démarche doit être basée sur une analyse de risques permanente sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament tout au long de son cycle de vie.



Production: Procédures d'amélioration continue

Glossaire

Production: Procédures d'amélioration continue

❖ GLOSSAIRE

- Procédé (technique, système) : méthode pratique pour faire, fabriquer, qui permet d'obtenir un certain résultat
- Processus (ou mécanisme) : enchaînement ordonné de faits ou de phénomènes répondant à un certain schéma et aboutissant à un résultat déterminé ou, suite d'opérations constituant la manière de fabriquer, de contrôler un produit
- Procédure : manière de procéder, ou méthode, ou encore, marche à suivre, pour obtenir un résultat ou pour résoudre un problème décomposée en étapes successives dans un ordre prescrit
- Méthode : démarche ordonnée et raisonnée pour parvenir à un certain but
- Méthodologie : ensemble des méthodes et des techniques d'un domaine particulier
- Capabilité d'un procédé : c'est un ensemble d'indicateurs (C_p & C_{pk}) qui permet de vérifier si les résultats de mesure de l'ensemble des lots produits sont inclus dans la dispersion des tolérances spécifiées. Ce concept est lié à une caractéristique donnée pour un procédé complètement défini d'une production. C'est donc une estimation du risque de non-conformité d'une caractéristique d'un produit.
- Capabilité d'une procédure analytique de contrôle : elle est basée sur la méthode « Répétabilité & Reproductibilité » (voir ICH Q2(R1)) qui permet de calculer la capabilité du moyen de contrôle (C_{mc}) d'un procédé. Elle évalue la dispersion de l'instrument de mesure. La capabilité C_{mc} est fonction des dispersions de la répétabilité et de la reproductibilité.
- Variabilité : pour un procédé, elle permet de savoir au vu des productions obtenues, si on est capable de satisfaire à une demande client selon le cahier des charges fixé