Suivi et amélioration du système de gestion des modifications (Change Control) : Exemple d'un laboratoire pharmaceutique de production à Façon

Aurélie Schumacher

▶ **To cite this version:**

Aurélie Schumacher. Suivi et amélioration du système de gestion des modifications (Change Control) : Exemple d'un laboratoire pharmaceutique de production à Façon. Sciences pharmaceutiques. 2010. hal-01733089

HAL Id: hal-01733089
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733089

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1
2010

FACULTE DE PHARMACIE

SUIVI ET AMELIORATION DU SYSTEME DE GESTION DES MODIFICATIONS (CHANGE CONTROL) : EXEMPLE D'UN LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE DE PRODUCTION A FAÇON

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 17 décembre 2010

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Aurélie SCHUMACHER**
née le 14 mai 1984 à Algrange (57)

Membres du Jury

Président : Mme Francine PAULUS, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie Nancy

Directeurs : M. Igor CLAROT, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie Nancy

M. Alain LAMBERT, Pharmacien, Laboratoire Pharmatis

Juge : Mme Véronique NOIREZ, Pharmacien Praticien Hospitalier, CHR Metz-Thionville

UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2010-2011

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Francine KEDZIEREWICZ
Président du Conseil de la Pédagogie
Bertrand RIHN
Commission de la Recherche
Christophe GANTZER
Mobilité ERASMUS et Communication
Francine KEDZIEREWICZ
Hygiène Sécurité
Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine : Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie : Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du Collège d'Enseignement : Pharmaceutique Hospitalier — Jean-Michel SIMON

DOYEN HONORAIRE
Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES
Jeffrey ATKINSON
Marie-Madeleine GALTEAU
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES
Roger BONALY
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
François MORTIER
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES
Monique ALBERT
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Andrée IMBS
Marie-Hélène LIVERTOUX
Jean-Louis MONAL
Dominique NOTTER
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES
Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Gilles AULAGNER ..... Pharmacie clinique
Alain BAGREL..... Biochimie
Jean-Claude BLOCK ..... Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON ..... Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE..... Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL ..... Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Christophe GANTZER ..... Microbiologie environnementale
Max HENRY ..... Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU..... Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE..... Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD ..... Pharmacologie cardiovasculaire
Dominique LAURAIN-MATTAR..... Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER ..... Biochimie
Pierre LEROY ..... Chimie physique générale
Philippe MAINCENT ..... Pharmacie galénique
Alain MARSURA ..... Chimie thérapeutique
Patrick MENU ..... Physiologie
Jean-Louis MERLIN ..... Biologie cellulaire oncologique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS ..... Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN ..... Biochimie, Biologie moléculaire
Jean-Michel SIMON..... Economie de la santé, législation pharmaceutique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS ..... Parasitologie
Mariette BEAUD ..... Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT ..... Communication et santé
Isabelle BERTRAND..... Microbiologie environnementale
Michel BOISBRUN ..... Chimie thérapeutique
François BONNEAUX ..... Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER..... Chimie Physique
Cédric BOURA ..... Physiologie
Igor CLAROT ..... Chimie analytique
Joël COULON ..... Biochimie
Sébastien DADE ..... Bio-informatique
Dominique DECOLIN ..... Chimie analytique
Roudayna DIAB..... Nanotechnologies pharmaceutiques
Béatrice DEMORE ..... Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU ..... Biophysique, audioprothèse, acoustique
Florence DUMARCAY ..... Chimie thérapeutique
François DUPUIS ..... Pharmacologie
Raphaël DUVAL ..... Microbiologie clinique

Béatrice FAIVRE ..... Hématologie - Génie Biologique
Adel FAIZ ..... Biophysique-acoustique
Luc FERRARI ..... Toxicologie
Caroline GAUCHER DI STASIO ..... Expertise biopharmacologique
Stéphane GIBAUD ..... Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT ..... Chimie organique
Frédéric JORAND ..... Santé et environnement
Olivier JOUBERT ..... Toxicologie, sécurité sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ ..... Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT ..... Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI ..... Hémato logie biologique
Christophe MERLIN ..... Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU ..... Pharmacognosie
Maxime MOURER ..... Pharmacochimie supramoléculaire
Francine PAULUS ..... Informatique
Christine PERDICAKIS ..... Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO ..... Pharmacologie
Virginie PICHON ..... Biophysique
Anne SAPIN ..... Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER ..... Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY ..... Santé publique
Gabriel TROCKLE ..... Pharmacologie
Marie-Noëlle VAULTIER ..... Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIOU ..... Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI ..... Pharmacie galénique

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Marie SOCHA ..... Pharmacie clinique
Julien PERRIN ..... Hématologie

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER ..... Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD ..... Anglais

Bibliothèque Universitaire Santé - Lionnois (Pharmacie - Odontologie)

Anne-Pascale PARRET ..... Directeur

Serment des Apothicaires

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

Je voudrais tout d'abord remercier Mme le Doyen Francine Paulus d'avoir accepté de présider le jury pour la soutenance de ma thèse d'exercice.

Je tiens à remercier également M. Igor Clarot, Maître de conférence à la Faculté de Pharmacie de Nancy, pour sa disponibilité et pour avoir encadré ce travail dans un délai aussi court.

Je remercie Mme Noirez de suivre mon fil rouge sur la sous-traitance et d'accepter une nouvelle fois d'évaluer mon travail. Après tout ce que j'ai appris au cours de mon stage de cinquième année hospitalo-universitaire, j'espère vous avoir fait découvrir à mon tour un petit quelque chose.

Je voudrais remercier M. Alain Lambert, Pharmacien, responsable Production et M. Gaëtan Marin, Pharmacien, responsable Assurance Qualité, pour m'avoir encadrée tout au long de ce projet. Leurs conseils et leurs compétences, autant sur le plan technique que sur le plan humain, se sont révélés très enrichissants et utiles pour mener à bien ce travail.

Je voudrais remercier chaleureusement toute l'équipe du service Assurance Qualité, Sandrine, Brigitte, Muriel et Mathilde pour leur accueil, leur soutien et leur gentillesse. Elles ont créé une ambiance de travail détendue et agréable qui a été pour beaucoup dans la réussite de cette expérience. Je remercie toutes les personnes avec lesquelles j'ai eu l'occasion de travailler ou de partager un café (ou un thé) : Isabelle, Elodie, André, Véronique, Albane, Véronique, Julia, Romain, Sylvain, Nicolas, Marie-Laure, Marc, Nadia, Laurence, Yasmine, Albane, Brigitte, Serge Boisseau, Philippe Clément, Christophe, Cathy, Gilberte, Marie, Christine, Séverine...

Il ne me reste plus qu'à remercier tous ceux grâce à qui mes 6 années de Pharmacie se sont écoulées dans la bonne humeur :

A Milène pour avoir partagé pendant 3 ans une cuisine « flower power », une chaudière à mettre en route pour prendre une douche, un million de recettes sans œuf ... Plus que quelques années et tu seras aussi Docteur... A Aurélia pour avoir repris le flambeau...

A Emilie, ma binôme, pour les pages de rapports rédigées le jeudi après-midi ! A Tiphanie pour avoir réussi le concours de l'internat alors que sa colocataire travaillait sa culture audiovisuelle sur le canapé ! A Pauline pour son naturel vosgien ! A Amandine, Clémence, Sophie, Camille, Fiona, Caroline, Magda, Mathieu, Benoit, Florent, Anthony et tous les autres.

Ce serait un « scandalle » de ne pas remercier Juliette, Sarah, Bérangère, Amandine and Co pour avoir phosphoré ensemble durant les quelques minutes qui nous séparaient du monde du travail...

A Odile, Alexandra, Hélène, Jean-François, Carine, Stéphanie et Cécilia pour ces petits coups de fils qui font toujours plaisir et pour leur amitié.

A Christophe, Svetlana, Jeremy, Carole, Dominique, Thomas, Bruno, Patricia, Amandine, Charlotte, Grisou, Sébastien, Julie, Grinch, Roxane, Sophie pour avoir partagé des bancs de l'école à aujourd'hui, les soirées, les weekends, les vacances...

A mes parents, à Anaïs, Ariane, Ahmed, Guillaume pour avoir retenu en 6 ans que les cachets ça n'existait plus et le fonctionnement des IPP, pour leur soutien, le gite et le couvert... A tous les membres de ma famille parce que je ne peux pas tous vous citer.

A Guillaume qui connait désormais ce mémoire par cœur, pour sa patience, les tournées de vaisselle et tout le reste.

TABLE DE MATIERES

INTRODUCTION 9

PARTIE 1 : LA GESTION DES MODIFICATIONS SUR UN SITE DE PRODUCTION : DEFINITION 11

I LES ETABLISSEMENTS PHARMACEUTIQUES DE FABRICATION EN FRANCE 12

I.1 LES ETABLISSEMENTS PHARMACEUTIQUES DE FABRICATION : DEFINITION 12

I.2 LES 3 NIVEAUX D'EXIGENCES REGLEMENTAIRES 13

I.2.1 L'autorisation d'ouverture de l'établissement 13

I.2.2 La conformité au dossier d'autorisation de mise sur le marché 14

I.2.3 Les Bonnes Pratiques de Fabrication 18

I.2.4 Autres exigences réglementaires 21

II LA GESTION DES MODIFICATIONS : DOMAINE D'APPLICATION 21

II.1 LA MAITRISE DES CHANGEMENTS DANS LES BPF 21

II.2 DOMAINE D'APPLICATION DU CHANGE CONTROL 22

II.2.1 La notion de modification : un changement majeur et permanent 22

II.2.2 Les modifications à prendre explicitement en compte selon les BPF 23

II.2.3 Les modifications implicites à prendre en compte selon les BPF 24

II.2.4 Classification des modifications selon les 5M 26

II.3 LA CAUSE DES MODIFICATIONS 27

II.3.1 Exigences réglementaires 27

II.3.2 Raisons économiques et organisationnelles 28

II.3.3 Progrès de la science et évolution technique 29

III LA GESTION DES MODIFICATIONS : LES OUTILS DE GESTION 31

III.1 LES PRE-REQUIS : UN SUPPORT DOCUMENTAIRE 31

III.2 L'EVALUATION DES IMPACTS DES MODIFICATIONS 31

III.2.1 Les catégories d'impacts 31

III.2.2 Les outils d'évaluation 34

III.3 LA MISE EN PLACE D'UN PLAN D'ACTION 35

III.3.1 Définition 35

III.3.2 Les types d'actions à disposition 35

III.4 LES ACTEURS 40

III.4.1 Le demandeur 41

III.4.2 Les examinateurs 41

III.4.3 Les exécutants 41

III.4.4 Le chef de projet 41

PARTIE 2 : LES PARTICULARITES DE LA GESTION DES MODIFICATIONS LIEES A LA SOUS-TRAITANCE 43

I LA SOUS – TRAITANCE EN PRODUCTION 44

I.1 DEFINITION 44

I.1.1 La sous-traitance 44

I.1.2 Les différents types de sous-traitance en production 45

I.1.3 Les acteurs de la sous-traitance 47

I.2 LES EXIGENCES REGLEMENTAIRES SPECIFIQUES 47

I.2.1 Le chapitre 7 des BPF 47

I.2.2 Le partage des responsabilités 47

I.2.3 Le contrat de sous-traitance 48

I.3 LA DEMARCHE DE CERTIFICATION 49

I.3.1 Définition 49

I.3.2 Les principales certifications des entreprises pharmaceutique de sous-traitance 50

I.3.3 L'intérêt de la certification 53

II LA GESTION DES MODIFICATIONS DANS LE CADRE DE LA SOUS-TRAITANCE 54

II.1 LES EXIGENCES EN TERMES DE GESTION DE MODIFICATIONS 54

II.1.1 Les exigences réglementaires 54

II.1.2 Les exigences des normes ISO 9001 55

II.2 L'ORIGINE DES MODIFICATIONS 57

II.3 L'IMPACT DES MODIFICATIONS 57

II.3.1 Information du client 57

II.3.2 L'impact règlementaire 59

II.4 LE PROCEDE DE GESTION DES MODIFICATIONS 59

III LE CHANGE CONTROL : APPROCHE PROCESSUS 61

III.1 REPRESENTATION DU PROCESSUS D'UNE ENTREPRISE DE SOUS-TRAITANCE 61

III.2 INDICATEURS ASSOCIES AU PROCESSUS 62

III.3 LE CONTROLE DU PROCESSUS DE GESTION DES MODIFICATIONS 63

III.3.1 L'audit 63

III.3.2 La Revue Annuelle Produit 65

III.3.3 La revue de direction 66

III.3.1 L'inspection 67

PARTIE 3 : EXEMPLE DU SYSTEME DE GESTION DES MODIFICATIONS D'UN LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE DE PRODUCTION A FAÇON 68

I RAPPEL DU CONTEXTE : PRESENTATION DE L'ENTREPRISE 69

I.1 LES PRINCIPALES ACTIVITES DE L'ENTREPRISE 69

I.2 CAPACITE DE PRODUCTION 70

I.3 ORGANISATION DE L'ENTREPRISE 70

I.4 OBLIGATIONS REGLEMENTAIRES 71

I.4.1 Liées à l'activité de production 71

I.4.2 Liées à l'activité de sous-traitance 72

I.5 LES SYSTEMES DE MANAGEMENT ENVIRONNEMENTAUX ET QUALITE (SME ET SMQ) 72

I.5.1 Le Système de Management de la Qualité (SMQ) 72

I.5.2 Le système de Management Environnemental (SME) 75

II LE SYSTEME DE GESTION AU SEIN DE L'ENTREPRISE 75

II.1 LE DOMAINE D'APPLICATION 75

II.2 LES ACTEURS 76

II.2.1 Le demandeur 76

II.2.2 Les examinateurs : le comité de Change Control 77

II.2.3 Les exécutants 78

II.2.4 Le chef de projet 78

II.3 LES ETAPES DE GESTION D'UNE MODIFICATION 78

II.3.1 La demande 79

II.3.2 Enregistrement de la demande de modification 79

II.3.3 L'analyse de la demande 80

II.3.4 La mise en place d'un plan d'action 80

II.3.5 Approbation du plan d'action 81

II.3.6 La réalisation des actions 82

II.3.7 La vérification des actions menées 82

II.3.8 La clôture des actions et l'archivage de la demande 82

II.4 LES OUTILS DE GESTION 83

II.4.1 Une procédure dédiée 83

II.4.2 Les courriers électroniques 84

II.4.3 Un logiciel de gestion dédié 84

II.4.4 La fiche de gestion des modifications 91

III LE SUIVI DES CHANGE CONTROL EN COURS 91

III.1 MATERIEL 91

III.1.1 Extraction des Change Control en attente 91

III.1.2 Les fiches de gestion des modifications 92
III.2 METHODE 92
III.2.1 Analyse des demandes en attente 92
III.2.2 Demande de bilan par service 92
III.2.3 Synthèse des informations obtenues 93
III.2.4 Mise à jour des fiches de modifications 93
III.3 RESULTATS 93
III.3.1 Tableau de synthèse 93
III.3.2 Bilan par action 94
III.3.3 Tableau bilan des modifications en attente 95
III.4 CONCLUSIONS TIREES LORS DE LA REALISATION DU BILAN 95
III.4.1 Mauvaise circulation de l'information 95
III.4.2 Difficultés techniques 96
IV CONCLUSION 96

PARTIE 4 : AMELIORATION DU SYSTEME DE GESTION DES MODIFICATIONS 98

I MATERIEL 99
I.1 EXPERIENCE ACQUISE AU COURS DE LA GESTION DES CHANGE CONTROL 99
I.1.1 Expérience du Responsable Assurance Qualité 99
I.1.2 Expérience personnelle 99
I.2 SUPPORT DOCUMENTAIRE 100
I.2.1 Modèle d'une autre activité de gestion de la qualité 100
I.2.2 Références bibliographiques sur la gestion des modifications au sein d'entreprises pharmaceutiques 100
I.3 LE LOGICIEL DE GESTION 100
II METHODE 101
II.1 ANALYSE DES REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 101
II.2 EXPLOITATION DES DONNEES ACTUELLES DE GESTION DES MODIFICATIONS 102
II.2.1 Identification des points faibles du système 102
II.2.2 Analyse du contenu des demandes 102
II.2.3 Concernant la détermination du plan d'action 103
II.3 CREATION DE NOUVEAUX DOCUMENTS A UTILISER DANS LA GESTION DES MODIFICATIONS 104
II.3.1 Modélisation d'une nouvelle organisation de gestion des modifications 104
II.3.2 Mise au point d'une fiche de demande d'ouverture de Change Control 104
II.3.3 Mise au point d'un questionnaire d'évaluation de la demande 104
II.4 MISE AU POINT D'UN SYSTEME DE SUIVI DES CHANGE CONTROL EN COURS 106

II.4.1 Modélisation du nouveau système de suivi des modifications 106
II.4.2 Formulation des modifications à apporter au logiciel de gestion 106
II.5 MISE EN PLACE DU NOUVEAU SYSTEME DE MAITRISE DES CHANGEMENTS 107
II.5.1 Présentation des nouveaux documents 107
II.5.2 Mise à jour de la procédure 107
III RESULTAT : LES AMELIORATIONS APPORTEES AU SYSTEME DE CHANGE CONTROL 108
III.1 CONCERNANT L'IDENTIFICATION DES POINTS FAIBLES DU SYSTEME 108
III.1.1 Bilan du contenu des demandes de modifications 108
III.1.2 Lors de la détermination du plan d'action 110
III.1.3 Lors du suivi des modifications 112
III.2 CONCERNANT LA MISE EN PLACE DE NOUVEAUX DOCUMENTS 112
III.2.1 Modélisation d'une nouvelle organisation 112
III.2.2 La fiche de demande de modification 113
III.2.3 Le questionnaire d'analyse de la demande 113
III.3 CONCERNANT LE NOUVEAU SYSTEME DE SUIVI DES MODIFICATIONS 114
III.3.1 Nouveau système de suivi de change Control 114
III.3.2 Cahier des charges des modifications du logiciel informatique 115
III.3.3 Liste des changements à opérer après modification du logiciel de gestion 115
III.4 CONCERNANT LA MISE EN PLACE DU NOUVEAU SYSTEME DE GESTION DES MODIFICATIONS 116
III.4.1 Nouvelle version de la procédure de gestion 117
III.4.2 Présentation du nouveau système 117
III.4.3 Bilan et perspectives 117
IV DISCUSSION 118
IV.1 UTILISATION D'UN FORMULAIRE D'EVALUATION D'ANALYSE DE LA DEMANDE D'EVALUATION 118
IV.2 UN SYSTEME TRANSITOIRE 119
IV.3 RETOUR D'EXPERIENCE 120

CONCLUSION 122

BIBLIOGRAPHIE 123

ANNEXES 127

TABLE DES FIGURES

FIGURE 1 : PRODUCTION PHARMACEUTIQUE DES PREMIERS PAYS PRODUCTEURS EUROPEENS EN MILLIONS D'EUROS _____ 13
FIGURE 2 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE D'UNE PYRAMIDE DOCUMENTAIRE (13) _____ 33
FIGURE 3 : MODELE D'UN SYSTEME DE MANAGEMENT DE LA QUALITE BASE SUR LES PROCESSUS_____ 52
FIGURE 4 : GESTION DES MODIFICATIONS INITIEES PAR LE SOUS-TRAITANT_____ 60
FIGURE 5 : GESTION DES MODIFICATIONS INITIEES PAR LE CLIENT _____ 61
FIGURE 6 : REPRESENTATION PROCESSUS DE LA GESTION DES MODIFICATIONS D'UN SITE SOUS-TRAITANT DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE _____ 62
FIGURE 7 : ORGANIGRAMME DE L'ENTREPRISE X_____ 71
FIGURE 8 : CARTOGRAPHIE DES PROCESSUS DE L'ENTREPRISE X _____ 73
FIGURE 9 : ORGANIGRAMME DU SERVICE ASSURANCE QUALITE _____ 74
FIGURE 10 : REPARTITION DU NOMBRE DE DEMANDES PAR ANNEE ENTRE 2006 ET 2009 _____ 76
FIGURE 11 : REPARTITION DES DEMANDES PAR SERVICE _____ 77
FIGURE 12 : LOGIGRAMME DU SYSTEME DE GESTION DES MODIFICATIONS DE L'ENTREPRISE X _____ 79
FIGURE 13 : FENETRE DE CONSULTATION DES CHANGE CONTROL _____ 85
FIGURE 14 : FENETRE DE CREATION D'UN NOUVEAU CHANGE CONTROL _____ 86
FIGURE 15 : ONGLET "ACTIONS" DE LA FENETRE DE CREATION D'UN CHANGE CONTROL _____ 87
FIGURE 16 : ONGLET "IDENTIFICATION" A LA CLOTURE D'UN CHANGE CONTROL _____ 88
FIGURE 17 : REPARTITION DES ITEMS EXISTANTS PAR CATEGORIE _____ 89
FIGURE 18 : REPARTITION DES CHECK-LISTS SELON LES 5M_____ 90
FIGURE 19 : BILAN DES ACTIONS DES CHANGE CONTROL EN RETARD EN MARS 2010_____ 95
FIGURE 20 : NATURE DES INFORMATIONS PRESENTES DANS LES DEMANDES DE MODIFICATION _____ 109
FIGURE 21 : ANALYSE DU CONTENU DE 178 PLANS D'ACTION _____ 111
FIGURE 22 : LOGIGRAMME DU NOUVEAU SYSTEME DE MODIFICATION MIS EN PLACE IMMEDIATEMENT_____ 116

TABLE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : COMPARAISON DU CONTENU DES 2 FORMATS DE DOSSIER D'AMM : NTA ET CTD ____ 16
TABLEAU 2 : REPARTITION DES INFORMATIONS RELATIVES A L'ACTIVITE DE PRODUCTION DANS LES DOSSIERS D'AMM ____ 17
TABLEAU 3 : LES REFERENCES A LA VALIDATION DANS LES 9 CHAPITRES DES BPF (4) ____ 20
TABLEAU 4 : REFERENCES AUX MODIFICATIONS DANS LES BPF (4) ____ 23
TABLEAU 5 : LES TEXTES REGLEMENTAIRES CITES DANS LES BPF (4) ____ 24
TABLEAU 6 : CLASSIFICATION DES MODIFICATIONS SELON LES 5M ____ 26
TABLEAU 7 : REFERENCES AUX MODIFICATIONS DANS LA NORME ISO 9001 ____ 55

LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CLHP : Chromatographie Liquide Haute Performance

CTD : Commun Technical Document

CSP : Code de la Santé Publique

DEQM : Direction Européenne de la Qualité du Médicament et soins de santé

EMA : Agence Européenne du médicament

FDA : Food and Drug Administration

GMP: Good Manufacturing Practice

ICH: International Conference of Harmonization

LD : Ligne Directrice

NTA : Notice to Applicants

RAQP : Revue Annuelle Qualité Produit

INTRODUCTION

La sous-traitance dans l'industrie pharmaceutique prend une importance considérable dans le contexte économique actuel. Dans le but d'optimiser la productivité et d'augmenter la rentabilité, elle est devenue un élément majeur de la stratégie de certaines entreprises qui confient alors à un ou plusieurs façonniers (terme utilisé pour désigner un sous-traitant en production) les opérations de fabrication et/ou de conditionnement de leurs médicaments.

L'activité d'un façonnier, en France, est encadrée par un contexte réglementaire spécifique : elle est soumise d'une part aux exigences réglementaires qui s'appliquent à tout établissement de fabrication à savoir produire selon les modalités décrites dans le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et travailler en conformité avec le Code de la Santé Publique (CSP) et les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). D'autre part, un sous-traitant doit respecter les exigences émises par le client également appelé donneur d'ordre. L'ensemble de ces exigences a pour objectif de produire des médicaments qui répondent aux exigences attendues de sécurité, de qualité et d'efficacité.

Ces exigences réglementaires définissent des conditions de fabrication précises que ce soit au niveau du procédé de fabrication ou des matières utilisées. Cependant, du fait des différentes activités de l'entreprise, des changements interviennent régulièrement aussi bien au niveau des procédés de fabrication (remplacements d'équipement etc.) que du médicament lui même (changement d'une méthode de contrôle etc.). Il est alors nécessaire d'évaluer l'impact que ces changements peuvent avoir sur la qualité du médicament. Pour prendre en compte ces modifications, les entreprises mettent en place un système de gestion des modifications.

C'est dans ce contexte que ce travail de thèse s'inscrit. Il décrit le système de gestion des modifications d'un façonnier spécialisé dans les formes liquides et pâteuses (Le nom de ce façonnier ne sera pas mentionné pour des raisons de confidentialité) et le travail effectué pour améliorer ce système de gestion.

Dans une première partie, nous établirons un état des lieux des exigences réglementaires qui s'appliquent pour un établissement pharmaceutique de fabrication et nous analyserons comment la gestion des modifications également appelée maitrise des changements ou Change Control, s'y inscrit. L'objectif est d'expliquer le domaine d'application du Change Control sur un site de production pharmaceutique.

Dans une deuxième partie, nous nous attacherons à mettre en évidence les particularités de la production dans le cadre de la sous-traitance et en particulier au niveau la gestion des modifications. En effet, les responsabilités de la production de médicaments sont partagées entre le façonnier et le donneur d'ordre, titulaire de l'AMM. Une modification est susceptible d'impacter la qualité du produit, les informations et les décisions doivent donc être l'objet d'échanges permanents avec le client.

Dans une troisième partie, nous décrirons, à travers l'exemple d'un site de production à façon, un système de gestion des modifications : quelles en sont les différentes étapes, quels sont les acteurs qui interviennent dans ce processus, quels sont les outils de gestion utilisés.

Dans la dernière partie, nous expliquerons comment l'analyse du système actuel de maitrise des changements a permis de mettre en évidence ses points forts et ses points faibles. Nous décrirons les solutions apportées afin d'améliorer la maitrise des changements dans cette entreprise.

PARTIE 1 : LA GESTION DES MODIFICATIONS SUR UN SITE DE PRODUCTION : DEFINITION

I LES ETABLISSEMENTS PHARMACEUTIQUES DE FABRICATION EN FRANCE

I.1 Les établissements pharmaceutiques de fabrication : Définition

En France, les actes pharmaceutiques tels que la fabrication, l'importation et l'exportation ainsi que la distribution des médicaments ne peuvent s'effectuer que dans des établissements pharmaceutiques. (1)

A l'échelle industrielle, on distingue 4 catégories d'établissements pharmaceutiques :

- Les établissements de fabrication
- Les établissements de distribution
- Les établissements d'importation
- Les établissements d'exploitation

La fabrication des médicaments correspond aux opérations de production à savoir la fabrication et le conditionnement des médicaments. Elle englobe :

- L'achat et le contrôle des matières premières et des articles de conditionnement
- La fabrication des médicaments
- Le conditionnement
- Le contrôle de la qualité du produit fini
- La libération des lots fabriqués
- Le stockage des médicaments en attente de leur distribution

On dénombre 294 entreprises pharmaceutiques industrielles de fabrication en France comprenant 468 établissements (2). La France est depuis 1995 le premier pays producteur de médicaments de l'Union Européenne devant le Royaume-Uni et l'Allemagne (Figure 1) (3).

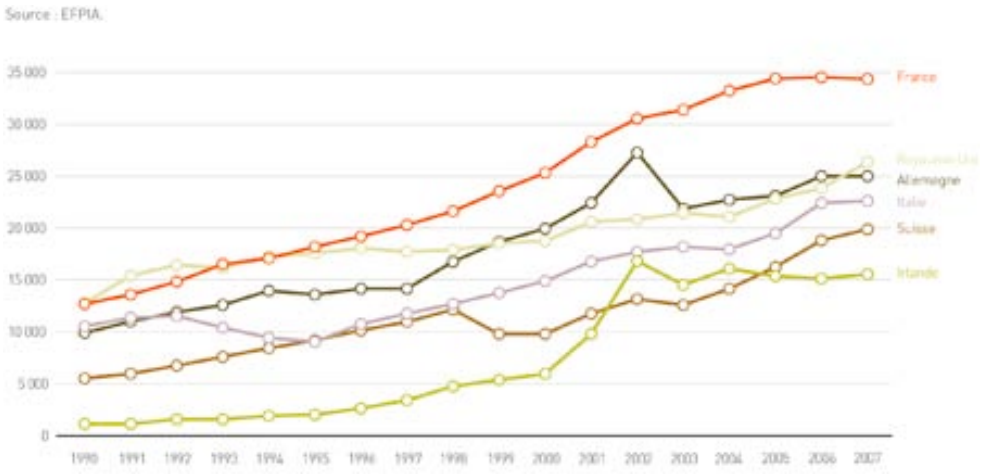


Figure 1 : Production pharmaceutique des premiers pays producteurs européens en millions d'euros

Les établissements de fabrication sont soumis à des exigences réglementaires de natures différentes.

I.2 Les 3 niveaux d'exigences réglementaires

I.2.1 L'autorisation d'ouverture de l'établissement

I.2.1.1 Une exigence réglementaire européenne

Tout établissement de l'Union Européenne fabricant des médicaments doit être titulaire d'une autorisation de fabrication. Cette autorisation est obligatoire pour les médicaments destinés au marché européen ou à l'exportation (4).

Si les médicaments sont exportés en dehors de l'Union Européenne, leur fabrication peut être soumise à des exigences réglementaires supplémentaires émises par le pays destinataire. Pour fabriquer des médicaments pour les Etats-Unis par exemple, l'établissement doit obtenir, pour les lignes de fabrication concernées, un agrément de la Food and Drug Administration (FDA).

I.2.1.2 L'autorisation d'ouverture en France

L'ouverture d'un établissement pharmaceutique en France, quelle que soit son activité, est subordonnée à une autorisation délivrée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) (5).

La demande d'ouverture est déposée à l'AFSSAPS sous forme d'un dossier qui comprend notamment :

- Des informations concernant l'entreprise :
    - Le nom et prénom du pharmacien propriétaire de l'entreprise ou la dénomination sociale et l'adresse du siège social de la personne morale
    - L'adresse de l'établissement
    - Le type d'activité

- Des informations concernant le pharmacien responsable et le pharmacien responsable intérimaire (diplôme, attestation d'expérience...) et si possible concernant les pharmaciens délégués.

- Des informations concernant l'établissement pharmaceutique :
    - La description des locaux
    - La description des éléments essentiels des opérations réalisées dans l'établissement
    - La description des systèmes de traitement d'air et d'eau, des équipements
    - La liste des formes pharmaceutiques des médicaments et la nature des produits fabriqués (médicaments stériles/non stériles, formes liquides/semi-solides/solides ou spray nasal/liquide pour application cutanée par exemple)

Une fois l'autorisation accordée, l'établissement doit exercer son activité en conformité avec l'autorisation d'ouverture qu'il a obtenue.

I.2.2 La conformité au dossier d'autorisation de mise sur le marché

I.2.2.1 L'Autorisation de Mise sur le Marché

Toutes les spécialités pharmaceutiques ou tout autre médicament fabriqué industriellement doit faire l'objet avant sa commercialisation d'une autorisation de mise sur le marché (à l'exception de certains médicaments à base de plantes et médicaments homéopathiques (6)).

Cette autorisation se base sur une évaluation d'un dossier de demande d'AMM selon des critères scientifiques de qualité, sécurité et efficacité. D'autre part, le nouveau produit doit présenter un rapport bénéfice/risque au moins équivalent à celui des produits déjà commercialisés.

I.2.2.2 Les procédures de demande d'Autorisation de mise sur le marché

Il existe trois procédures pour obtenir l'AMM dans un état membre de l'Union Européenne :

- La procédure centralisée : Cette demande s'effectue auprès de l'Agence Européenne du Médicament (EMA). L'évaluation scientifique est réalisée par le Comité des Spécialités Pharmaceutiques (CSP) qui donne son avis selon 3 critères : efficacité, sécurité et qualité. C'est la procédure obligatoire pour certains médicaments comme par exemple ceux issus des biotechnologies. Cette procédure reste optionnelle pour les autres médicaments. La décision est prise par la Commission Européenne après avis du Comité permanent pour les médicaments à usage humain et des états membres. L'autorisation est alors obtenue pour le marché européen.

- La procédure de reconnaissance mutuelle ou décentralisée : Elle est applicable pour tous les médicaments à l'exception des médicaments qui doivent être l'objet d'une procédure centralisée. Elle est fondée sur la reconnaissance mutuelle des autorisations nationales. Le dossier est déposé dans un état membre de l'Union Européenne qui rend son avis. Après l'avis du premier état, les autres états membres, choisis par le demandeur, "reconnaissent" ou refusent la demande dans le délai imparti. Le seul motif de refus est une objection majeure en termes de Santé Publique (qualité, sécurité, efficacité). L'autorisation est accordée dans les pays pour lesquels la demande a été émise.

- La procédure nationale : Le dossier est déposé auprès d'un état. L'autorisation est valable uniquement dans cet état. En France, c'est l'AFSSAPS qui examine les demandes dans le cadre d'une procédure nationale. L'AMM est alors donnée par la commission d'AMM. Dans le cadre d'une procédure européenne, l'AFSSAPS est rapporteur pour l'Agence du Médicament.

I.2.2.3 Le contenu des dossiers d'AMM

Les dossiers d'AMM retracent la vie du médicament, ils comportent les informations suivantes :

- Les informations administratives et de prescription
- Les informations relatives aux études non cliniques
- Les informations relatives aux études cliniques
- Les informations concernant le procédé de fabrication du médicament (matière première et article de conditionnement, fabrication, conditionnement, contrôle, stabilité)

Il existe, pour les médicaments sur le marché actuellement, deux formats de dossier d'AMM en fonction de la date du dépôt du dossier d'enregistrement et de la procédure suivie pour l'enregistrement du dossier. En 2003, le format du dossier d'AMM a été révisé avec pour objectif l'harmonisation du format des dossiers d'enregistrement entre l'Europe, les Etats-Unis et le Japon. Le nouveau format est le document technique commun (CTD), il remplace le format selon le modèle de l'avis au demandeur (Notice To Applicants, NTA).

Le système d'équivalence entre les deux formats est présenté dans le tableau ci-dessous (Tableau 1):

Tableau 1 : Comparaison du contenu des 2 formats de dossier d'AMM : NTA et CTD

NATURE DES INFORMATIONS	**PARTIES CONCERNES**	
	Avant 2003 NTA	**Après 2003 CTD**
Informations administrative et de prescription	Partie I : résumé du dossier	Module 1 : *Administrative and prescribing information* Informations administratives et de prescription
Informations relatives aux essais précliniques	Partie III : Sécurité	Module 4 : *Non clinical study reports* Rapport des essais non clinique Module 2. 4* : *Non clinical Overview* Module 2.6* : *Non clinical summary* Résumé du module 4

Informations relatives aux essais cliniques	Partie IV : Efficacité	Module 5 : *Clinical study reports* Rapport d'essai clinique Module 2.5 *: *Clinical Overview* Module 2.7 *: *Clinical Writen Summary* Résumé du module 5
Informations relatives au procédé de fabrication	Partie II : Documentation chimique, pharmaceutique et biologique	Module 3 : *Quality* Qualité Module 2.3* : *Quality Overall Summary* Résumé du module 3

** Le module 2 est une synthèse du contenu du dossier. Il contient l'avis des experts en termes de sécurité, d'efficacité et de qualité*

Le fabricant doit prendre en compte les exigences de l'AMM. Les informations concernant le procédé de fabrication du médicament sont listées dans le tableau ci-dessous (Tableau 2). L'information est répartie différemment en fonction du format du dossier d'AMM. Une des particularités du nouveau format CTD est de séparer toutes les informations relatives aux principes actifs (une partie par principe actif numérotée S pour substance) de celles relatives au produit fini (partie numérotée D pour drug).

Tableau 2 : Répartition des informations relatives à l'activité de production dans les dossiers d'AMM

NATURE DES INFORMATIONS RELATIVE A L'ACTIVITE DE PRODUCTION	**PARTIES CONCERNES**	
	Avant 2003 NTA	**Après 2003 CTD**
Composition	II-A	3.2.P.1
Méthode de préparation	II-B	3.2.P.3
Contrôles des matières premières		
Principes actifs	II-C-1	3.2.S
Excipients	II-C-2	3.2.P.4
Articles de conditionnement	II-C-3	3.2.P.7
Contrôles des produits intermédiaires	II-D	3.2.P.3.4
Contrôle du produit fini	II-E	3.2.P.5
Stabilité		
Principes actifs	II-F-1	3.2.S.7
Produits finis	II-F-2	3.2.P.8

Pour chaque médicament, les conditions de fabrication sont parfaitement définies que ce soit au niveau des matières premières à utiliser, des méthodes de contrôle à appliquer ou du matériel et équipement à utiliser.

Une troisième exigence vient s'ajouter à ces deux premiers éléments : La conformité aux BPF. L'objectif commun est de garantir la conformité avec les normes communément admises en matière de sécurité, de qualité et d'efficacité.

I.2.3 Les Bonnes Pratiques de Fabrication

I.2.3.1 Définition

Les BPF sont les lignes directrices détaillées à appliquer lors de la fabrication des médicaments à usage humain et des médicaments expérimentaux à usage humain. Elles servent de références lors des demandes d'autorisation de fabrication et lors de l'inspection des sites de fabrication.

Elles se composent de 9 chapitres détaillant les mesures à appliquer en terme de :

- Gestion de la qualité
- Personnel
- Locaux et matériel
- Documentation
- Production
- Contrôle de la qualité
- Fabrication et analyse en sous-traitance
- Réclamations et rappels de médicaments
- Auto-inspection

A cette partie générale s'ajoutent 15 lignes directrices (LD.) particulières qui tiennent compte des risques supplémentaires qui peuvent exister et qui sont dus à :

- Des formes pharmaceutiques particulières (ex : LD.9. Liquides, crèmes et pommades)
- Des conditions de production particulières (ex LD.1. Fabrication de médicaments stériles)

- L'origine de certains médicaments (LD.7. Fabrication des médicaments à bases de plantes, ou LD.14. dérivés du sang ou du plasma humain par exemple)
- Un besoin de détailler certaines exigences abordées de manière globale dans la première partie (ex : LD.8 Echantillonnage des matières premières et articles de conditionnement)
- L'évolution technologique (LD.11 : système informatisés) ou la mise en place de nouveaux outils (LD.17 Libération paramétrique)

I.2.3.2 Des Good manufacturing practices guidelines aux Bonnes Pratiques de Fabrication françaises

Les BPF ou Good Manufacturing Practices (GMP) Guidelines, sont établies au niveau européen par la directive européenne 91/356/EEC abrogée par les Directives 2003/94/EC et 91/412/EEC. Elles ont été rédigées en conformité avec la Directive Européenne 2001/83/CE qui établit le code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

Pour s'appliquer en France, les directives européennes doivent être préalablement transposées dans le droit français. Ces bonnes pratiques de fabrication sont transposées en droit français dans le CSP, et notamment dans l'article L.5121-5 (7) qui définit que : « La préparation, l'importation, l'exportation et la distribution en gros des médicaments doivent être réalisées en conformité avec des bonnes pratiques dont les principes sont définis par décision de l'AFSSAPS. ». Les BPF françaises sont émises par l'AFSSAPS.

La version en vigueur a été publiée en décembre 2009, par décision du directeur général de l'AFSSAPS du 24 juillet 2009, au BO.2009/9BIS du Ministère de la Santé et des Sports. Cette nouvelle version a été l'occasion d'harmoniser la mise en forme des BPF avec les GMP en introduisant dans le texte français la numérotation des LD européennes.

Les BPF sont donc un référentiel légalement opposable par les autorités administratives françaises.

I.2.3.3 Une exigence particulière : la qualification et la validation

Concernant notre étude, un point particulièrement important des BPF est à souligner, il s'agit de la qualification et de la validation qui sont des notions détaillées dans la ligne

directrice n°15 (4). La notion de validation est en fait récurrente dans toutes les BPF, elle est citée dans 5 des 9 chapitres (Tableau 3).

Tableau 3 : Les références à la validation dans les 9 chapitres des BPF (4)

CHAPITRE des BPF	EXTRAIT DES BPF
Chapitre 1 Gestion de la qualité	les étapes critiques de la fabrication et toutes modifications importantes sont validées
	les méthodes de contrôles sont validées
Chapitre 2 Personnel	Le chef du département production assume généralement les tâches suivantes : V. vérifier que les validations nécessaires ont bien été effectuées
	Le chef du département du contrôle qualité assume généralement les tâches suivantes : VII. s'assurer de la réalisation des validations nécessaires
Chapitre 4 Documentation	Le fabricant doit avoir validé le système adopté (pour l'enregistrement des données)
Chapitre 5 Production	Les études de validation doivent conforter les bonnes pratiques de fabrication
	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 les produits et le matériel prévus, donne systématiquement un produit de la qualité requise
	Il convient de valider toute modification importante du 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
	Les processus essentiels doivent être validés
Chapitre 6 Contrôle de la qualité	Le département de contrôle de la qualité a dans son ensemble d'autres attributions telles que l'établissement, la validation, et la mise en œuvre des procédures de contrôle de la qualité
	Les méthodes d'analyse doivent être validées. Tous les contrôles décrits dans l'autorisation de mise sur le marché doivent être effectué conformément aux méthodes approuvées

En quoi la qualification et la validation consistent-elles ? Le fabricant doit démontrer qu'il maîtrise les points critiques des procédés qu'il utilise : il doit pour cela procéder à :

- la qualification des installations et des équipements : c'est une opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus. Elle repose sur un ensemble de vérifications et de tests. Elle est réalisée systématiquement avant l'utilisation d'une nouvelle installation ou d'un nouvel équipement. On distingue différents niveaux de qualification : de conception, d'installation, opérationnelle et de performance qui encadrent toute la mise en place d'un nouvel équipement. La qualification doit être réalisée en amont de la validation.

- la validation : c'est l'opération destinée à démontrer qu'un procédé est reproductible et efficace pour des paramètres clairement définis. La validation

s'applique aux procédés mais également au nettoyage des équipements et du matériel, ou aux méthodes de contrôle. Les paramètres pris en compte sont notamment ceux définis dans l'AMM.

Cet état validé et qualifié est donc l'état considéré comme « initial » sur un site de production.

I.2.4 Autres exigences réglementaires

Au delà de ces spécificités liées à l'aspect pharmaceutique de la production, les établissements pharmaceutiques de fabrication sont évidement soumis à la législation qui s'applique aux entreprises en général et notamment au code du Travail en ce qui concerne les conditions de travail et la sécurité du personnel.

II LA GESTION DES MODIFICATIONS : DOMAINE D'APPLICATION

Comme nous venons de le voir, l'activité d'un établissement de fabrication est parfaitement définie et documentée à un instant donné. Cependant, cette activité n'est pas figée, elle est susceptible d'évoluer, d'être modifiée. Ces évolutions sont prises en compte par les BPF.

II.1 La maîtrise des changements dans les BPF

Le Change Control est défini aux points 43 et 44 de l'annexe 15 des GMP et dans la ligne directrice n°15 des BPF intitulée « Qualification et validation » (4). Elles prévoient :

- l'établissement de procédures pour décrire les mesures à mettre en œuvre en cas de modification d'une matière première, d'un composant du produit, du matériel de production, de l'environnement (ou du site) de fabrication, de la méthode de production ou d'essai ou de tout autre changement susceptible d'influencer la qualité du produit ou la reproductibilité du procédé.

- la production en quantité suffisante de données pour démontrer qu'une fois la modification effectuée, le produit reste de la qualité souhaitée et conforme aux spécifications approuvées.

- un système formel afin d'évaluer, si nécessaire au travers d'une analyse de risque, et d'approuver les demandes concernant les changements susceptibles d'influencer la qualité du produit ou la reproductibilité du procédé. L'évaluation doit permettre de définir la nécessité ou non de réaliser des requalifications et des revalidations.

On trouve également une définition synthétique de la maitrise des changements dans le glossaire de ces LD : c'est un « système formel par lequel des représentants qualifiés des disciplines concernées examinent les changements proposés ou effectifs susceptibles de modifier le statut validé des installations, systèmes, équipements ou procédés. L'objectif est de déterminer les mesures pouvant s'avérer nécessaires pour garantir et démontrer que la validité du système perdure. »

De ces deux définitions, on peut faire ressortir 4 caractéristiques fondamentales concernant la maîtrise de changement :

- un domaine d'application : les changements susceptibles de modifier la validité du système (état « initial » pour un site de production)
- un système formel : la démarche doit être définie dans une procédure et parfaitement documentée
- une évaluation du risque par des personnes ayant les compétences nécessaires
- des actions à mener pour garantir le maintien de la validité du système

Ces définitions permettent de définir le domaine d'application de la maîtrise des modifications.

II.2 Domaine d'application du Change Control

II.2.1 La notion de modification : un changement majeur et permanent

Une modification ou changement est défini dans le Dictionnaire de la Qualité comme étant « une opération à caractère définitif effectuée sur un bien en vue d'en améliorer le fonctionnement ou d'en changer les caractéristiques d'emploi. C'est une transformation pouvant affecter la sécurité, la fiabilité, l'utilisation, la maintenance d'un bien existant. C'est un changement ou une évolution technique qui affecte les caractéristiques

opérationnelles, fonctionnelles ou physiques d'un produit, ces caractéristiques ayant été exigées par l'utilisateur ou le client » (8).

En appliquant cette définition au domaine pharmaceutique, une modification est tout changement prévu, à caractère permanent d'un ou plusieurs éléments couverts directement ou indirectement par les BPF, le dossier d'AMM, le CSP et tout autre document issu des autorités de tutelles et de l'entreprise.

De ces deux définitions, deux points sont à souligner : le caractère définitif ou permanent et le caractère planifié de la modification. On différencie ainsi la modification de la dérogation ou déviation qui est l'autorisation de s'écarter pour une tâche ou une durée spécifiée d'une exigence requise.

II.2.2 Les modifications à prendre explicitement en compte selon les BPF

Certains changements sont explicitement cités dans les BPF (Tableau 4). Ils sont systématiquement associés aux notions de qualification et de validation :

Tableau 4 : Références aux modifications dans les BPF (4)

CHAPITRE des BPF	EXTRAIT DES BPF	MODIFICATIONS CONCERNEE
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 les produits et le matériel prévus, donne systématiquement un produit de la qualité requise	Formule de fabrications Procédé
	Il convient de valider toute modification importante du 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
LD. 11 Systèmes informatisés	Toute modification importante doit être validée	Systèmes informatisés

LD. 15 Qualification et validation	Tous les changements importants apportés aux installations, équipements et processus susceptibles d'influencer la qualité du produit doivent être validés	Installation Equipement 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 ou composant du produit Matériel Environnement et site de fabrication Procédé
	La qualification d'installation doit être réalisée sur les installations, système ou équipements ayant subi des modifications	Installation Système Equipement

II.2.3 Les modifications implicites à prendre en compte selon les BPF

II.2.3.1 Les références aux autres textes réglementaires

Les BPF définissent un ensemble de modifications à prendre en compte mais elles font également référence à d'autres textes réglementaires (Tableau 5).

Tableau 5 : Les textes réglementaires cités dans les BPF (4)

CHAPITRES DES BPF	EXTRAIT DES BPF	TEXTES REGLEMENTAIRES CONCERNES
Introduction	Tous les fabricants de médicaments (...) doivent être titulaires d'une autorisation de fabrication	Autorisation d'ouverture
	Tout au long de ce guide il est postulé que les exigences de l'autorisation de mise sur le marché relatives à la sécurité, à la qualité, à l'efficacité sont systématiquement prises en compte dans toutes les dispositions prises en matière de production, de contrôle et de libération des produits par le pharmacien responsable	Dossier d'AMM
Chapitre 1 Gestion de la qualité	Le pharmacien responsable doit fabriquer des médicaments adaptés à l'emploi, répondant aux exigences du dossier d'autorisation de mise sur le marché.	Dossier d'AMM
	Les produits finis contiennent les principes actifs prévus dans la formule qualitative et quantitative de l'autorisation mise sur le marché	Dossier d'AMM
	Les médicaments ne sont pas vendus ou expédiés avant que le pharmacien responsable n'ait certifié que chaque lot de production a bien été fabriqué et contrôlé conformément aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché et à toute réglementation portant sur la production, le contrôle et la libération des médicaments	Dossier d'AMM Toute réglementation portant sur la production, le contrôle et la libération des médicaments

	Aucun lot de produit n'est libéré pour la vente ou la distribution avant que le pharmacien responsable n'ait certifié qu'il répond aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché	Dossier d'AMM
Chapitre 4 Documentation	Les documents doivent être soigneusement conçus, préparés, revus et distribués. Ils doivent correspondre aux dossiers d'autorisation de fabrication et de mise sur le marché	Dossier d'AMM Autorisation d'ouverture
Chapitre 6 Contrôle de la qualité	Tous les contrôles décrits dans l'autorisation de mise sur le marché doivent être effectués conformément aux méthodes approuvées	Dossier d'AMM
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	Dossier d'AMM Accords entre donneur d'ordre et sous-traitant

La conformité à ces exigences nécessite d'ajouter dans le domaine d'application du Change Control les modifications prises en compte dans ces référentiels.

II.2.3.2 Les modifications concernant le dossier d'AMM

Une modification d'une autorisation de mise sur le marché est définie par le CSP comme suit : « une modification apportée aux éléments produits à l'appui de la demande d'autorisation tels qu'ils se présentaient au moment de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché ou à la suite des modifications déjà approuvées, pour autant que ne soit pas requise l'introduction d'une nouvelle demande d'autorisation de mise sur le marché » (9).

Les modifications dans le cadre d'une AMM sont envisagées dans les textes réglementaires. Elles sont même parfois obligatoires en ce qui concerne les méthodes de fabrication et de contrôle afin de « tenir compte des progrès scientifiques et techniques et introduire toutes les modifications nécessaires pour que le médicament soit fabriqué et contrôlé selon les méthodes scientifiques reconnues. » (10) Ces modifications doivent être autorisées.

II.2.3.3 Les modifications concernant l'autorisation d'ouverture de l'établissement

Selon l'article L5124-3 du CSP (5) : « Toute modification substantielle des éléments de l'autorisation initiale est subordonnée à une autorisation préalable. Un décret en Conseil d'Etat fixe les cas de modification substantielle de l'autorisation initiale. Les autres

modifications font l'objet d'une déclaration. » Les modifications de demande d'ouverture dont il faut tenir compte (voir paragraphe III.3.2.5 de cette partie) sont alors toutes les modifications (extension ou suppression d'une activité par exemple) vis à vis de l'autorisation initiale obtenue à l'ouverture de l'établissement pharmaceutique.

Les changements susceptibles de modifier le statut validé du système sont tous les changements susceptibles de modifier ce qui a été défini conformément aux BPF, mais également à tout autre règlementation en vigueur ayant un impact sur la qualité, l'efficacité ou la sécurité du produit.

II.2.4 Classification des modifications selon les 5M

Toutes les modifications entrant dans le champ d'action du Change control peuvent être résumées et classées selon les 5M (Tableau 6) :

Tableau 6 : Classification des modifications selon les 5M

CATEGORIE	DEFINITION	MODIFICATION
MATERIEL	Ce qui résulte d'un investissement	Equipements Installations Informatique
MILIEU	Ce qui est lié à l'environnement	Infrastructures Locaux Température, bruit, propreté, éclairage, ambiance
METHODE	Ce qui est lié à l'organisation	Référentiels internes/système documentaire Procédures Dossier d'enregistrement, dossier de lot Procédé
MAIN D'OEUVRE	Ce qui est relatif à l'action humaine	Habilitation Formation
MATIERES	Ce qui est consommable	Matières premières Articles de conditionnement Fluides Produits intermédiaires, vrac, finis

Cependant, si ce diagramme reprend l'intégralité des exigences des BPF en termes de modifications, le champ d'action géré par le système de gestion des modifications au sein d'une entreprise peut être légèrement différent :

- certains domaines peuvent être maitrisés indépendamment. C'est souvent le cas des modifications relatives au personnel ou à la documentation qui sont gérées par un système de gestion dédié. (8)

- certains domaines non liés à la qualité du produit peuvent être introduits dans ce système de gestion. Il s'agit par exemple des aspects de sécurité et d'environnement.

II.3 La cause des modifications

Les causes possibles peuvent être regroupées en 3 grandes catégories :

II.3.1 Exigences réglementaires

La parution de nouvelles réglementations ou la mise à jour de la réglementation existante peut être à l'origine d'un changement.

II.3.1.1 Les exigences qui s'appliquent directement au médicament

Ces nouvelles exigences peuvent être spécifiques au médicament.

C'est le cas de la Pharmacopée Européenne par exemple qui est un ouvrage réglementaire de référence destiné au contrôle de la qualité des médicaments en Europe. Ces textes sont émis par la DEQM (Direction Européenne de la Qualité du Médicament et soin de santé). Elle définit les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments et les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer leur contrôle. L'ensemble des critères permettant d'assurer une qualité optimale est regroupé et publié sous forme de monographies. Les normes de cet ouvrage réglementaire font autorité pour toute substance figurant dans la Pharmacopée. Ce référentiel scientifique est régulièrement mis à jour, les fabricants doivent prendre en compte ces mises à jour pour rester conforme à la réglementation.

II.3.1.2 Les exigences qui indirectement ont un impact sur le médicament

Dans certains cas, des exigences réglementaires qui ne sont pas destinées au monde du médicament peut avoir un impact sur la qualité du médicament. C'est en particulier le cas pour la législation en terme de sécurité et environnement.

Prenons un exemple : La directive européenne N°94/62/CE relative à la teneur en métaux lourds dans les emballages et les déchets d'emballage a obligé les fabricants d'ampoules buvables à revoir la composition de l'émail utilisé pour marquer les ampoules. La qualité de l'émail utilisé ayant un impact sur la qualité du produit fini (lisibilité, résistance du marquage à l'autoclavage, au choc...), cette modification entre dans le domaine d'application de la maîtrise des modifications.

II.3.2 Raisons économiques et organisationnelles

II.3.2.1 Au niveau de l'établissement pharmaceutique

Les modifications pour des raisons économiques sur un site de production interviennent à tous les niveaux du processus de fabrication :

- Pour l'approvisionnement des matières : l'entreprise peut mener une politique de diversification des sources d'approvisionnement pour une meilleure sécurisation industrielle. Cette démarche vise à définir pour une même matière plusieurs fabricants/fournisseurs afin d'anticiper les aléas en terme d'approvisionnement pour une matière.

- Amélioration de la productivité du site fabricant : l'amélioration peut porter sur un changement des équipements de production mais également sur un changement organisationnel (possibilité de produire un produit sur une autre ligne du site, investissement dans une nouvelle ligne de conditionnement, agrandissement des locaux...)

- Au niveau du contrôle qualité : l'harmonisation des méthodes de contrôle est un bon exemple d'optimisation d'un point de vue économique. Les méthodes peuvent être harmonisées en particulier lors de la reprise par un même site de fabrication des différentes formules d'un même produit commercialisé dans différents pays et pour lesquels des dossiers d'AMM ont été déposés dans les différents pays à des époques différentes. Les méthodes de contrôle déposées peuvent alors varier : il est important de réduire le nombre de méthodes utilisées pour une meilleure organisation du laboratoire. De même, le développement de méthodes alternatives de façon transverse au laboratoire, comme la mise au

point d'une méthode de dosage des conservateurs commune à toutes les spécialités fabriquées sur le site, permet de travailler par séries et optimise l'utilisation de l'appareillage disponible. (11)

- Introduction d'un nouveau produit sur le site de fabrication : l'introduction d'un nouveau produit au sein d'un site de production entraine des modifications à tous les niveaux du processus en particulier quand ce produit est fabriqué sur des équipements existants et communs à d'autres spécialités du laboratoire.

II.3.2.2 Au niveau des fournisseurs de l'établissement pharmaceutique

Les modifications liées aux matières premières et aux articles de conditionnement sont inévitables. En effet, les fournisseurs sont soumis aux mêmes types de contraintes économiques que le fabricant de médicaments. (12)

Les modifications sont d'origines diverses, mais ont presque toujours un impact sur la fabrication du médicament.

Une de ces modifications peut être le changement d'un procédé de fabrication ou d'un équipement critique entrainant une modification des spécifications de la matière (présentation de l'excipient non plus en bloc solide mais en pastilles par exemple). Un autre exemple est le changement du site de fabrication au sein d'une même entreprise pour rationaliser la production ou la restructurer. Ce changement peut par exemple imposer un changement de procédé de fabrication.

Dans tous les cas, le fabricant de médicaments doit assurer la reproductibilité de la qualité du médicament et donc intégrer chaque changement à son système de gestion des modifications.

II.3.3 Progrès de la science et évolution technique

La prise en compte du progrès de la science et de l'évolution technique intervient principalement à 3 niveaux :

II.3.3.1 Méthodes de contrôle

Dans ce cas précis, les modifications sont imposées par l'AMM ; dans toute ampliation d'AMM un paragraphe stipule que « les conditions de fabrication et de contrôle de cette spécialité, prévues au dossier, devront être respectées ; toutefois les méthodes de contrôle devront être modifiées en fonction des progrès de la science et de l'évolution technique » (11)

Les progrès techniques permettent de développer par exemple :

- des méthodes de contrôle plus précises : Une méthode semi-quantitative comme la chromatographie sur couche mince pour la recherche de produit de dégradation est remplacée par une méthode quantitative d'analyse par chromatographie liquide haute performance (CLHP).

- Des méthodes utilisant des quantités d'échantillons et de solvants moindre : développement de nouvelles colonnes de CLHP (taille et diamètre réduits, modification de la phase stationnaire)

II.3.3.2 Informatisation

Un des progrès techniques et technologiques de ces dernières décennies est le développement de l'informatique, qui se traduit au niveau des industries par l'informatisation des outils de travail. Les outils concernés sont les outils de gestion servant à la gestion des stocks ou de la documentation par exemple, ou les équipements de production ou de contrôle (comme les commandes des équipements par interface informatisée qui permettent par exemple l'envoi des mentions variables (numéro de lot et date de péremption) à la tête d'impression pour le marquage des étuis.

Cette révolution technologique est l'objet d'une attention règlementaire toute particulière : la LD 11 des BPF « systèmes informatisés » (4) qui prévoit que « l'introduction des systèmes informatisés (...) n'enlève en rien l'obligation d'appliquer les principes figurant dans le guide. Lorsqu'un système informatisé remplace une opération manuelle, il ne faut pas que la qualité du produit ou l'assurance de la qualité en soit affectée. » Les systèmes informatisés doivent être validés, le degré de validation dépend de critères multiples comme l'usage auquel est destiné le système. Au point 11

de cette LD, il est précisé que toutes modifications importantes doivent être validées, ce domaine entre donc entièrement dans le champ d'application de la gestion des modifications.

Le domaine d'application de la maitrise des changements est vaste, il concerne tous les secteurs de l'entreprise. Quels sont les outils utilisés pour évaluer et gérer de telles modifications ?

III LA GESTION DES MODIFICATIONS : LES OUTILS DE GESTION

III.1 Les pré-requis : un support documentaire

Les 2 pré-requis à la gestion des modifications sont ceux définis par les BPF, qui sont, comme nous l'avons expliqué précédement dans le paragraphe II.1 de cette thèse :

- La mise en place d'une procédure, document écrit reprenant la façon de procéder, décrivant la méthode de gestion.
- La traçabilité nécessaire et suffisante : documents écrits ou informatisés garantissant le suivi et l'historique de la gestion d'une modification

III.2 L'évaluation des impacts des modifications

III.2.1 Les catégories d'impacts

Les impacts à prendre en compte peuvent être définis par domaine :

III.2.1.1 Etat qualifié et validé du procédé

L'état validé d'un procédé englobe :

- La qualification des équipements et des utilités (zone de traitement d'air par exemple ou de production d'eau purifiée) qui démontre le bon fonctionnement de l'équipement
- La validation du procédé qui prouve sa reproductibilité ; le procédé comprend l'ensemble des conditions de fabrication ou de conditionnement (vitesse et temps d'agitation, température de chauffage, équipement utilisé, etc.)
- La validation du nettoyage de l'équipement
- La validation analytique des méthodes de contrôle

Chaque équipement étant qualifié, chaque procédé étant validé dans des conditions d'utilisation spécifiques, il faut déterminer l'impact que peut avoir une modification à ce niveau, voir si les conditions sont modifiées.

Le degré d'impact varie selon la modification. Une modification mécanique au niveau d'un équipement modifie les conditions initiales de qualification. Comme la validation n'est effectuée qu'une fois la qualification déterminée, la modification remet également en cause la validation. Un changement de vitesse d'agitation aura quant à lui uniquement un impact sur la validation du procédé (si l'équipement a été qualifié initialement et à cette vitesse).

III.2.1.2 Spécifications et faisabilité du procédé

Pour chaque matière première ou article de conditionnement, des spécifications sont définies : ce sont les normes auxquelles le produit doit répondre pour être accepté et utilisé pour la fabrication du médicament. Il faut étudier la conformité à ces spécifications.

Cependant, le respect des spécifications ne garantit pas qu'il n'y aura pas d'impact sur le procédé. La notion de machinabilité entre également en jeu : le changement sera-t-il compatible avec le procédé de fabrication actuellement déployée par l'entreprise ? Un changement de qualité de papier des notices d'un médicament est un exemple de ce type de modification. La notice peut répondre parfaitement aux critères de qualité définis vis à vis de la qualité finale attendue en tant qu'imprimé pharmaceutique mais engendrer des problèmes de fonctionnement au niveau de l'encartonneuse (mauvaise introduction des notices au niveau des étuis par exemple).

III.2.1.3 Réglementaire

L'impact réglementaire concerne la conformité aux exigences réglementaires en vigueur, à savoir notamment la conformité au dossier d'AMM et à l'autorisation d'ouverture de l'établissement pharmaceutique. Si la modification a un impact réglementaire, il faut dresser une liste exhaustive des points exacts de non-conformités.

III.2.1.4 Documentaire

Chaque entreprise élabore une architecture documentaire afin de permettre la gestion de ses documents. Cette architecture est souvent représentée sous la forme d'une pyramide documentaire définissant les différents types de documents existants (procédure, mode opératoire, enregistrement) (Figure 2).

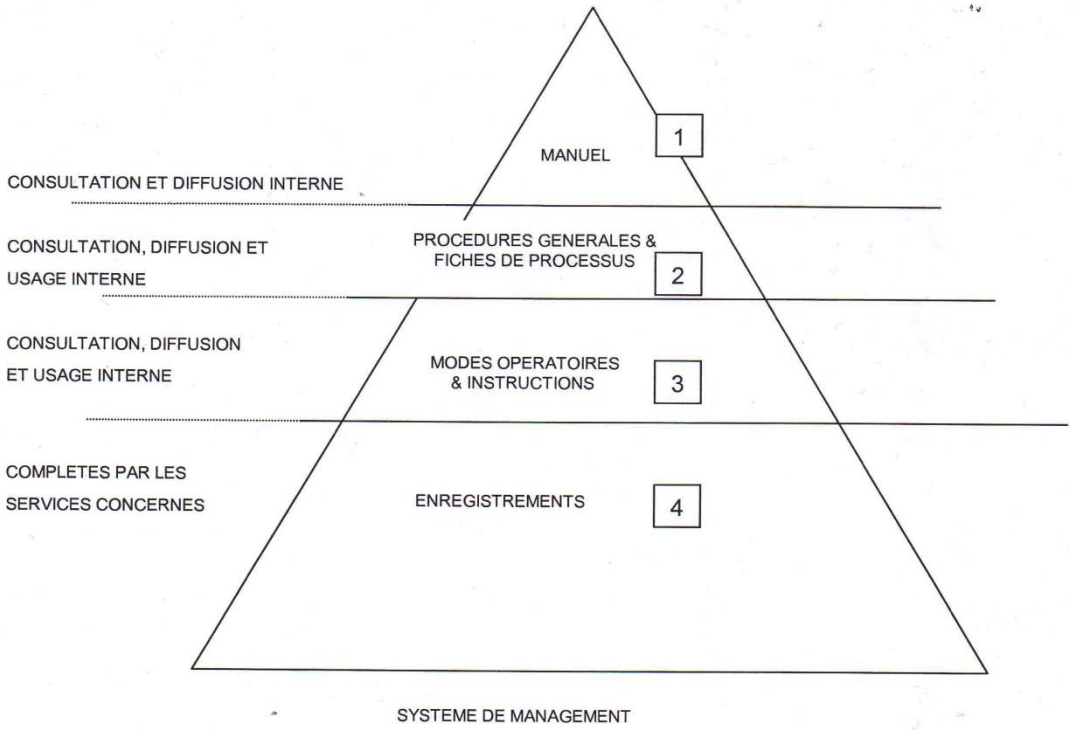


Figure 2 : Représentation schématique d'une pyramide documentaire (13)

Une modification peut avoir plusieurs impacts au niveau de la documentation :

- Modification d'un document existant : la modification d'un procédé de fabrication par exemple, implique la mise à jour du dossier de fabrication associé.
- Création d'un document dans le cas de l'introduction d'un nouveau produit sur le site de production : tous les documents associés à la fabrication d'un médicament doivent être créés : procédure de contrôle, dossier de lot,...
- Suppression et archivage d'un document : si un produit est arrêté ou si un équipement est remplacé, les documents sont retirés de la circulation et archivés

III.2.1.5 Système informatisé

Selon les cas, les impacts sur le système informatisé peuvent être traités soit comme des impacts sur les équipements, soit comme des impacts sur le système documentaire. En effet, d'une part, ils répondent comme tout équipement aux besoins de qualification et de validation. Mais d'autre part, leur utilisation comme base de données et comme outil de gestion les apparente au système de gestion documentaire.

III.2.1.6 Organisationnel

Une modification peut avoir un impact sur l'organisation de l'entreprise. C'est le cas par exemple d'un changement de fournisseur de matière première qui remet en cause le processus d'agrément de la matière. L'agrément est un procédé qui consiste à évaluer une triplette fournisseur/fabricant/produit afin de déterminer si elle est capable de répondre aux exigences spécifiées et plus particulièrement en termes de qualité. L'agrément du fournisseur est une exigence des BPF. Un changement de fournisseur nécessite l'agrément de ce nouveau fournisseur.

III.2.2 Les outils d'évaluation

La première évaluation du changement se base sur les informations suivantes :(8)

- La nature du changement prévu
- La situation actuelle et à venir
- Les résultats attendus
- La justification du changement
- Le délai dans lequel le changement doit être réalisé

Les outils d'évaluation des impacts sont variés. Ils dépendent à la fois du type d'impact et de l'organisation de l'entreprise. Voici quelques exemples d'outils utilisés pour évaluer un impact :

- L'analyse de risque
- L'historique des changements similaires
- La consultation des documents (procédures, dossier d'AMM, état des lieux, liste des agréments fournisseurs)
- L'étude des stocks, de la fréquence d'utilisation et du nombre de produits concernés

III.3 La mise en place d'un plan d'action

III.3.1 Définition

Un plan d'action définit un ensemble d'actions à mettre en place et les conditions de leur réalisation pour atteindre un objectif unique. Le plan d'action répond aux questions suivantes :

- Quoi ? la nature de l'action
- Qui ? le responsable de l'action
- Comment ? les moyens utilisés pour l'action
- Quand ? un délai de réalisation de l'action
- Pourquoi ? l'objectif spécifique de l'action

Le plan d'action est clôturé lorsque toutes les actions ont été achevées et que l'on a vérifié que ces actions ont été réalisées dans les conditions prévues.

III.3.2 Les types d'actions à disposition

A chaque évaluation d'impact correspondent des actions à mettre en place pour garantir le maintien du système à l'état validé. Ce que nous proposons ici n'est pas la liste exhaustive des actions qui peuvent être mise en place pour la gestion d'un change control mais les principales actions existantes. En effet, les actions mises en place peuvent être spécifiques à l'organisation d'une entreprise.

III.3.2.1 Qualification et requalification des équipements et des systèmes

Dans le cas où la modification remet en cause la qualification d'un équipement ou d'un matériel de contrôle, une nouvelle qualification doit être envisagée.

On distingue 4 étapes dans la qualification (4) :

- La qualification de conception est la vérification documentée que la conception proposée des installations, systèmes, équipements convient aux usages auxquels ils sont destinés. Elle concerne les équipements et installations neufs. Prenons l'exemple de l'installation d'une cuve de fabrication : il faudra lors de la qualification de conception, vérifier entre autre que l'équipement est facilement nettoyable, les canalisations reliées à la cuve doivent présentées le moins

d'angles possibles pour éviter les eaux stagnantes favorables au développement microbien.

- La qualification d'installation est la vérification documentée que les installations, systèmes et équipements tels qu'ils ont été installés ou modifiés sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant. On décide d'une série de test en statique afin de vérifier la conformité au plan, les exigences en termes d'étalonnage et des matériaux de construction. Dans notre exemple, il faut notamment vérifier que les entrées et sortis de cuve ont été reliées correctement. Les tuyaux doivent être identifiés selon ce qu'ils véhiculent (produit, eau, azote...) et le sens de circulation des fluides à l'intérieur.

- La qualification opérationnelle est la vérification documentée du fonctionnement sur toute la gamme d'exploitation. Elle est basée sur la réalisation d'une série de tests en fonctionnement. Ces tests se réalisent à vide : il s'agit par exemple de tester la fonction marche/arrêt, les systèmes d'accès (fonctionnement des mots de passes). Une cuve de fabrication se caractérise en autre par son système d'agitation, lors de la qualification opérationnelle, on teste la vitesse, la tenue des matériaux en action mécanique (fixation des soudures, étanchéité). La qualification opérationnelle contient également une série de test en fonctionnement dégradé afin de s'assurer de la mise en sécurité de l'équipement dans des situations particulières.

- La qualification de performance est la vérification documentée que le système est en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opérationnelle approuvée et de la spécification du produit. Ces tests s'effectuent en présence de charge. Ce sont par exemple les tests d'homogénéité du mélange ou de séquencement de recette.

III.3.2.2 Validation et revalidation des procédés de fabrication et de contrôle

Dans le cas où une validation est remise en cause par un changement, il faut procéder à une nouvelle validation. La validation est la réalisation dans les conditions normales, de routine, d'une série de lots du produit final (procédé) ou d'opérations (contrôle,

nettoyage..) consécutives répondant aux paramètres souhaités. On admet généralement que la réalisation de 3 lots ou opérations consécutifs conformes équivaut à une validation.

III.3.2.3 Etude de faisabilité

Lors d'un changement de matière par exemple, et plus généralement d'un changement opéré par un fournisseur, une étude de faisabilité peut être conduite. Il s'agit de réaliser des essais à partir d'échantillons pour déterminer si le changement est acceptable. Ces essais peuvent être des essais de formulation mais aussi des essais de machinabilité.

III.3.2.4 Demande de modification d'AMM : les variations

Toute modification des termes d'une AMM est appelée « variation». Une variation est « une modification apportée aux éléments produits à l'appui de la demande d'autorisation tels qu'ils se présentaient au moment de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché ou à la suite des modifications déjà approuvées, pour autant que ne soit pas requise l'introduction d'une nouvelle demande d'autorisation de mise sur le marché conformément à l'article R.5121-41-1.» (14)

Il existe 3 types de variation (15) :

- Variation mineure de type IA : modification administrative ou technique qui nécessite une notification mais pas d'évaluation technique. C'est par exemple le changement de nom ou d'adresse du titulaire de l'AMM, ou la suppression d'un site de fabrication de matière première ou de produit fini.

- Variation mineure de type IB : modification qui nécessite une notification et une évaluation technique. Cela concerne un changement au niveau du procédé de fabrication du principe actif ou le remplacement d'un excipient par un excipient comparable.

- Variation majeure de type II : modification qui nécessite une notification incluant un rapport d'expert, une évaluation technique et une autorisation. Elle est définie par défaut : ce sont les modifications qui ne demande pas de nouvelle autorisation de mise sur le marché (changement de dosage ou de forme pharmaceutique par exemple) et qui ne correspondent pas aux variations de type

I. On peut citer deux exemple : l'ajout d'un fabricant de substance active utilisant un drug master file ou l'actualisation du dossier pharmaceutique.

Certaines modifications sont de type IB ou IA en fonction du degré de la modification. Le remplacement ou l'ajout d'un site de production du produit fini est une variation de type IA s'il s'agit d'un site de conditionnement secondaire et d'une variation de type IB lorsqu'il s'agit d'un site de fabrication.

La réglementation des variations est couverte par les textes suivants (16) :

- Le règlement (CE) n°1084/2003 de la commission du 3 juin 2003
- Les guidelines européennes « dossier requirements for type IA and IIB notifications » de juillet 2003
- Les articles R 5121-41 à R 5121-41-7 du CSP

Ils définissent le champ d'application des différents types de modifications (IA, IB, II), les procédures de notification ou d'autorisation qui prévoient la documentation à fournir ou délai de réponse de l'Agence à laquelle est soumise la demande de variation par exemple, la liste des variations de type IA et IB et d'extension d'AMM.

III.3.2.5 Etat des lieux et demande de modification d'autorisation

Lorsqu'une modification ne correspond pas à l'autorisation d'ouverture de l'établissement pharmaceutique émise par l'AFSSAPS, plusieurs actions sont possibles en fonction du degré de la modification. En effet la loi n° 2007-248 du 26 février 2007 introduit la notion de substantialité dans les modifications :

- Ainsi, toute modification substantielle des éléments de l'autorisation initiale est subordonnée à une autorisation préalable (5). Les modifications considérées comme substantielles sont énumérées à l'article R. 5124-10 du CSP (17) modifié par le décret n° 2008-834 du 22 août 2008. Ce sont par exemple la fabrication ou l'importation d'une nouvelle catégorie de produits parmi les médicaments à usage humain ou les médicaments expérimentaux à usage humain, la fabrication ou l'importation d'une nouvelle forme pharmaceutique ou d'un produit pharmaceutique non mentionné par l'autorisation d'ouverture en vigueur ou la conception des systèmes de traitement de l'eau ou de l'air.

- Certaines modifications à caractère administratif, énumérées à l'article R. 5124-10-1 du CSP (17), doivent uniquement faire l'objet d'une déclaration dans le mois qui suit leur mise en œuvre. On peut citer parmi ces modifications le changement de dénomination sociale de l'entreprise titulaire d'une autorisation d'ouverture, la nomination d'un nouveau pharmacien responsable ou la cessation d'une activité ou d'une opération pharmaceutique dans l'établissement pharmaceutique.

- Par exclusion, toute autre modification est déclarée dans l'état annuel de l'établissement pharmaceutique impacté (17). C'est un document envoyé une fois par an à l'AFSSAPS qui récapitule l'activité de l'établissement pharmaceutique pendant un an. Il se rédige selon un format bien défini. Pour les établissements pharmaceutiques de fabrication ou d'importation, les informations suivantes sont renseignées :
    - informations générales
    - personnel
    - locaux et matériel
    - documentation
    - production
    - contrôles de la qualité
    - fabrication et analyse en sous-traitance
    - distribution, réclamations et rappels
    - auto-inspections et inspections réglementaires
    - modifications techniques réalisées dans l'établissement depuis la dernière inspection : cette partie reprend l'ensemble des modifications réalisées par le fabricant, substantielles ou non.
    - contrefaçon

III.3.2.6 Gestion documentaire

Au niveau de la gestion documentaire, s'il s'agit de documents propres à l'entreprise : les documents sont créés, modifiés ou supprimés en conséquence.

S'il s'agit de documents externes à l'entreprise comme les documents du fournisseur concernant une matière (fiche technique, fiche de données de sécurité, certificat de conformité alimentaire), les nouveaux documents doivent être demandés pour maintenir à jour la documentation.

III.3.2.7 Information, formation et habilitation du personnel

Au niveau du personnel, il y a 3 degrés d'action :

- L'information
- La formation
- L'habilitation : reconnaissance d'un niveau de compétence basé sur la connaissance théorique et pratique.

III.3.2.8 Contrôle physico-chimique et microbiologique

Une série de contrôles est à disposition lorsqu'une modification est demandée, parmi eux, on peut citer :

- Le contrôle renforcé : contrôle d'un plus grand nombre d'éléments ou contrôle d'un plus grand nombre de caractéristiques ou critères d'un produit (matière, article de conditionnement...)
- La mise en stabilité : la mise en stabilité permet de suivre l'évolution dans le temps du produit dans des conditions déterminées de température et d'humidité.
- Les études contenu/contenant : elles visent à déterminer l'influence du contenant sur le contenu, et réciproquement (diffusion d'additifs du contenant vers le contenu, absorption d'éléments du contenu par le contenant...)

III.3.2.9 Action organisationnelle

Certaines modifications doivent être intégrées dans des systèmes de gestion existants au sein de l'entreprise. C'est le cas par exemple lors d'un changement de fabricant d'une matière première : il faut en tenir compte dans le processus d'audit et dans le processus d'agrément des fournisseurs/fabricants.

III.4 Les acteurs

Les acteurs intervenant dans la gestion des modifications sont (8) :

III.4.1 Le demandeur

La demande de change control est émise par :

- la personne qui souhaite mettre en place la modification lorsqu'elle est demandée en interne,
- la personne qui reçoit l'information lorsqu'elle est imposée par l'extérieur, un fournisseur par exemple

En fonction de l'organisation retenue par l'entreprise pour le change control, la personne émet la demande de modification soit directement soit par l'intermédiaire de son responsable hiérarchique.

III.4.2 Les examinateurs

La demande est examinée par, comme précisé dans les BPF, « des représentants qualifiés des disciplines concernées » (4). Ces personnes sont regroupées sous le terme de « Comité de maitrise des changements » (8), c'est un groupe multifonctionnel qui comporte des membres permanents (Assurance qualité, Affaires réglementaires, Contrôle Qualité, Production) et des experts selon la nature du changement proposé. Il évalue la demande et détermine le plan d'action.

La logistique (documentation, transmission des informations,...) est assurée par le service de gestion des changements et, dans les structures de taille plus réduite où un service entier n'est pas forcément dédié à la gestion des changements, elle est assurée par le service Assurance Qualité.

III.4.3 Les exécutants

Un responsable est désigné pour chaque action définie. Il doit réaliser l'action dans les délais impartis.

III.4.4 Le chef de projet

Le chef de projet est le responsable du suivi du plan d'action. L'objectif est de coordonner les différentes actions et d'informer le service de gestion des changements

et de l'avancée de la modification. Ce chef de projet peut être le demandeur ou une personne du service Assurance Qualité.

La gestion des modifications sur un site de production pharmaceutique est à la fois une garantie de la conformité réglementaire et un outil de management de la qualité. Toute l'entreprise est à un moment ou à un autre impliquée dans cette démarche de gestion des modifications.

PARTIE 2 : LES PARTICULARITES DE LA GESTION DES MODIFICATIONS LIEES A LA SOUS-TRAITANCE

I LA SOUS – TRAITANCE EN PRODUCTION

I.1 Définition

I.1.1 La sous-traitance

I.1.1.1 La sous-traitance : définition générale

L'action de sous-traitance est définie par l'article 1 de la loi 75-1334 du 31 décembre 1975 (18) : *« La sous-traitance est l'opération par laquelle un entrepreneur confie par un sous-traité, et sous sa responsabilité, à une autre personne appelée sous-traitant, l'exécution de tout ou partie du contrat d'entreprise ou d'une partie du marché public conclu avec le maître de l'ouvrage. »*

Les activités suivantes sont considérées comme des activités de sous-traitance industrielle : opérations de conception, d'élaboration, de fabrication, de mise en œuvre ou de maintenance du produit.

I.1.1.2 La sous-traitance en production pharmaceutique

La sous-traitance en production pharmaceutique est autorisée par l'article R5124-47 du CSP (19) : « *Les entreprises et organismes mentionnés à l'article R.5124-2 ne peuvent sous-traiter aucune des activités définies au même article et aucune des opérations mentionnées à l'article R5124-40, sous réserve des exceptions mentionnées ci-dessous :*
1° Les fabricants et les importateurs de médicaments mentionnés au 1° de l'article L. 4211-1 et les fabricants et importateurs de générateurs, trousses ou précurseurs mentionnés au 3° du même article peuvent sous-traiter une partie des opérations constitutives de la fabrication telle que définie à l'article R. 5124-2 auprès d'autres fabricants ou importateurs de ces médicaments ou produits dans le cadre d'un contrat écrit (...) »

La sous-traitance de production représente la principale forme de sous-traitance pharmaceutique : fabrication des produits vrac et/ou conditionnement (primaire ou secondaire) et analyses associées.

Le rôle du sous-traitant peut se limiter à la seule réalisation du produit vrac, ou s'étendre à l'intégralité du procédé de fabrication allant de la mise en œuvre de la forme

galénique jusqu'à la phase terminale de la préparation de la spécialité, jusqu'à libération du produit fini, avec parfois une livraison directe au grossiste répartiteur.

I.1.2 Les différents types de sous-traitance en production

Les différents types de sous-traitance peuvent être classifiés selon la nature du produit ou la phase du cycle de la vie du médicament au cours de laquelle se déroule la sous-traitance.

I.1.2.1 La sous-traitance de démarrage

Elle concerne la production de spécialités pharmaceutiques nouvelles qui se voient confiées à un façonnier à différents stades :

- Conception
- Transposition industrielle
- Phase de démarrage

Elle est réalisée avant ou après l'obtention de l'AMM.

L'objectif du donneur d'ordre est :

- De rechercher une assistance pour l'obtention d'une AMM (mise au point galénique...)
- De déléguer totalement la production d'un nouveau médicament pour lequel il n'est pas encore équipé en attendant qu'il obtienne les installations industrielles nécessaires

Cela lui permet :

- de mieux apprécier la faisabilité industrielle du projet
- d'obtenir une étude de grandeur nature du coût industriel de production
- de gagner un temps considérable pendant lequel il peut obtenir les fonds nécessaires aux investissements productifs, réaliser l'installation de ces équipements, les qualifier, les valider, former son personnel à ce nouveau procédé. Pendant ce temps, il aura accumulé un stock de sécurité avant de produire à son tour.

I.1.2.2 La sous-traitance d'un produit en phase de déclin

Lorsque les ventes d'une spécialité sont en phase de déclin, une entreprise voit son matériel, ses locaux, son personnel immobilisés par la production de cette spécialité. La sous-traitance de la production de cette spécialité, permet au donneur d'ordre de libérer ces moyens pour d'autres spécialités tout en continuant à poursuivre la commercialisation de la spécialité vieillissante.

I.1.2.3 La sous-traitance régulière

La sous-traitance régulière se développe pour des raisons principalement économiques dans une démarche de rationalisation des sites de productions. Les causes de ce type de sous-traitance sont multiples :

- Installations du donneur d'ordre inexistantes (lors de la production d'une nouvelle forme galénique)
- Procédés de fabrication spécifiques (forme injectable, conditionnement en sachet,...)
- Installations du donneur d'ordre inadaptées (installation trop grande pour la taille de lot de la nouvelle spécialité)
- Raisons financières et stratégiques : un laboratoire pharmaceutique peut vouloir concentrer totalement son énergie et ses moyens financiers sur les activités de recherche et de développement, de mise au point et de commercialisation

I.1.2.4 La sous-traitance exceptionnelle

Un donneur d'ordre a recours à la sous-traitance exceptionnelle pour faire face :

- A un surplus massif de commandes (produits saisonnier)
- A un incident dans la production qu'il assure habituellement lui-même (grève de personnel, incendie, panne, réorganisation d'un atelier...)

I.1.2.5 La sous-traitance technique

Dans ce cas l'intérêt n'est pas uniquement économique mais également technique : la sous-traitance est imposée par l'exclusivité ou le quasi monopole d'un savoir faire lié à une technologie pour laquelle seuls les sous-traitants réalisent les investissements nécessaires. C'est le cas par exemple des nouvelles formes galéniques que sont les capsules molles ou les dispositifs de diffusion transdermique (patch).

I.1.3 Les acteurs de la sous-traitance

I.1.3.1 Le client ou donneur d'ordre

Le client ou donneur d'ordre est la personne qui confie une partie de son activité industrielle.

I.1.3.2 Le sous-traitant ou preneur d'ordre

Sous-traitant ou preneur d'ordre est le terme général utilisé pour désigner l'entreprise qui réalise pour le compte d'un tiers un ensemble d'opérations.

Le façonnier est le terme utilisé pour désigner un sous-traitant en production, qui intervient dans la totalité ou une seule étape de fabrication voire le conditionnement du produit fini. On parle alors de travail à façon ou de façonnage.

I.2 Les exigences réglementaires spécifiques

I.2.1 Le chapitre 7 des BPF

La sous-traitance est l'objet d'un chapitre entier des BPF. Le chapitre 7 « fabrication et analyse en sous-traitance » décrit les mesures à prendre en compte pour maintenir le niveau de qualité et de sécurité suffisant lorsque des opérations de fabrication ou d'analyse sont réalisées par un tiers. Pour cela, un contrat écrit doit être établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant. Ce sous-traitant ne peut pas faire appel à un sous-traitant sans l'accord écrit du client (4).

D'autre part, le produit est toujours fabriqué conformément aux exigences réglementaires fixées pour le médicament à savoir : dans les conditions décrites dans le dossier d'AMM, dans le respect des BPF, dans un établissement titulaire d'une autorisation de fabrication.

I.2.2 Le partage des responsabilités

Dans le cadre du façonnage, les responsabilités entre donneur d'ordre et sous-traitant se répartissent de la façon suivante :

Le donneur d'ordre doit :

- s'assurer qu'il existe un système satisfaisant d'assurance qualité chez le sous-traitant à travers d'un audit
- s'assurer que le sous-traitant a le même souci du respect de la législation pharmaceutique que dans son propre établissement
- posséder une autorisation de mise sur le marché où le site de sous-traitance est déclaré en tant que site fabricant
- mettre à disposition du sous-traitant tous les documents nécessaires à la fabrication du produit (copie de l'AMM et des dossiers techniques pharmaceutiques de fabrication, de conditionnement et de contrôle). Le sous-traitant a donc en sa possession la partie II ou module 3 du dossier d'AMM.
- s'assurer du respect des spécifications et de la conformité des produits qui lui sont livrés ou ont été libérés par le Pharmacien Responsable ou par une personne qualifiée du site sous-traitant.

Le sous-traitant doit :

- posséder une autorisation d'ouverture mentionnant les activités et les formes réalisables et qui a déjà été soumise à une inspection des Autorités de Tutelles
- respecter les BPF
- garantir l'accès à toutes les données relatives au produit (dossier d'analyse, de lot, échantillons...)
- laisser la possibilité de visiter les locaux
- s'appuyer sur un protocole rédigé conjointement et validé par le donneur d'ordre pour les produits en phase de développement

La sous-traitance est l'objet d'un échange d'informations permanent entre le donneur d'ordre et le sous-traitant. La première forme d'échange entre les deux parties est le contrat de sous-traitance.

I.2.3 Le contrat de sous-traitance

Le contrat de sous-traitance, aussi appelé contrat de façonnage est comme nous venons de le voir une exigence des BPF : c'est un contrat écrit signée et approuvé par les deux parties. Il définit clairement les responsabilités de chaque partie et les conditions de réalisation de la sous-traitance. C'est également une exigence du CSP qui prévoit que la

sous-traitance soit mise en place « *dans le cadre d'un contrat écrit qui fixe, conformément aux bonnes pratiques prévues à l'article L.5121-5 applicables à ces opérations, leurs obligations respectives* » (19).

Les parties les plus importantes du contrat sont (18) :

- La description des tâches confiées au sous-traitant
- La clause de contrôle des matières premières
- Les conditions de fabrication
- Les audits
- Les commandes et le planning industriel
- La libération des lots
- Le refus de lots/ les lots défectueux
- Les clauses de garantie

Les aspects techniques sont regroupés dans le cahier des charges. Il représente une grande partie du contrat de sous-traitance et est généralement très détaillé : Il comprend par exemple, les informations comprenant les indications devant figurer sur le colisage, le système de palettisation à respecter, le système de numérotation des lots et les conditions de chargement et de transport des lots. Les accords relatifs à la gestion des modifications figurent dans cette partie.

Ce contrat est donc une référence qui sert de base juridique à la détermination des obligations de chacun.

I.3 La démarche de certification

Au delà des exigences réglementaires, les entreprises de sous-traitance font souvent le choix de la certification à des normes s'appliquant à leurs domaines d'activité. Ces normes représentent des exigences supplémentaires auxquelles ils doivent se tenir.

I.3.1 Définition

La certification est « une activité par laquelle un organisme reconnu, indépendant des parties en cause, donne une assurance écrite qu'une organisation, un processus, un

service, un produit ou des compétences professionnelles sont conformes à des exigences spécifiées dans un référentiel. » (20)

La certification est généralement une démarche volontaire. Elle peut être demandée par une entreprise, une organisation ou une administration. Lorsqu'une norme est citée dans un texte de loi, son application devient alors obligatoire.

La certification est délivrée après une évaluation par un organisme certificateur. Si les caractéristiques du produit ou de l'organisation évaluées correspondent en tous points à celles fixées dans le référentiel, la certification est obtenue. Les organismes certificateurs sont accrédités à délivrer des certifications par des organismes d'accréditation indépendants.

I.3.2 Les principales certifications des entreprises pharmaceutique de sous-traitance

Les certifications sont soit générales et s'adaptent dans ce cas à toutes les entreprises soit spécifiques à un domaine d'activité. Les principales certifications pour les entreprises pharmaceutiques sont les suivantes :

- ISO 14001 - Systèmes de management environnemental
- ISO 9001 - Systèmes de management de la qualité
- EN 16001 - Systèmes de management de l'énergie - Exigences et recommandations de mise en œuvre pour maîtriser votre facture énergétique
- ISO 15378 - Système de management de la qualité appliqué aux matériaux d'emballage primaire pour médicaments
- NF EN ISO 13485 - Système de Management de la Qualité des Dispositifs médicaux

Deux certifications sont majoritairement choisies dans le cadre de la sous-traitance : les normes ISO 9001 et ISO 14001. L'entreprise pris comme exemple dans ce travail de thèse possédant cette double certification, nous allons reprendre les éléments essentiels de ces normes.

I.3.2.1 La certification ISO 9001

La norme ISO 9001 (21) se base sur la mise en place d'un système efficace avec un objectif d'amélioration continue de façon à répondre aux exigences du client et accroître sa satisfaction.

Elle repose sur 8 principes :

- Organisme orienté vers le client : les organismes dépendent de leurs clients, en comprenant leurs besoins présents et futurs, ils peuvent satisfaire leurs exigences.

- Le leadership : les dirigeants créent un environnement en interne favorable à la réalisation des objectifs de l'entreprise en établissant la finalité et les orientations de l'organisme en termes de qualité.

- L'implication du personnel : l'implication du personnel dans cette démarche qualité permet d'utiliser au mieux leurs aptitudes au profit de l'organisme.

- Approche processus : modéliser les activités sous forme de processus consiste à regrouper les activités qui interagissent pour transformer des éléments d'entrée en éléments de sortie. Cela permet de gérer aux mieux les ressources.

- Management par approche systémique : identifier et gérer les processus corrélés comme un système permet à l'entreprise d'atteindre plus facilement ses objectifs.

- Amélioration continue : l'amélioration permanente de la performance de l'entreprise est un objectif intrinsèque de toute entreprise.

- Approche factuelle pour la prise de décision : les décisions prises doivent s'appuyer sur des données concrètes pour être efficaces.

- Relation mutuellement bénéfique avec les fournisseurs : une relation bénéfique pour l'entreprise comme pour ses fournisseurs augmente les capacités des deux parties à créer de la valeur.

Ces principes de management de la qualité constituent la base de la norme. Ils sont représentés par un modèle qui montre le rôle prédominant joué par les clients lors de la définition des exigences en tant qu'élément d'entrée dans l'approche processus proposée par la norme (Figure 3). Ce modèle s'appuie sur le concept de la roue de Deming aussi appelé PDCA pour Plan-Do-Check-Act (21) à savoir :

1. Planifier : établir les objectifs et les moyens nécessaires pour y parvenir
2. Faire : réaliser les processus
3. Vérifier : surveiller et mesurer les processus en comparant les résultats obtenus aux objectifs fixés
4. Agir : entreprendre les actions pour améliorer les performances du système

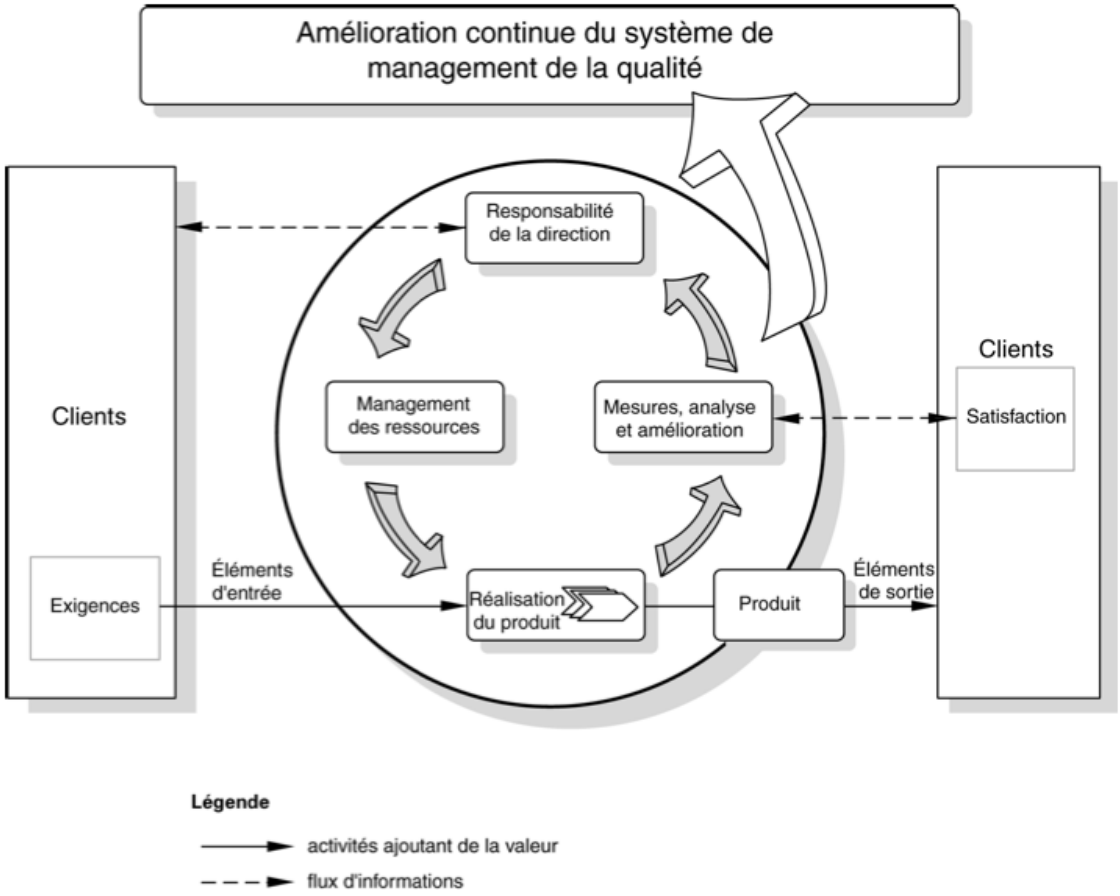


Figure 3 : Modèle d'un système de management de la qualité basé sur les processus

En respectant ce modèle, l'entreprise augmente la probabilité de satisfaire ses clients.

I.3.2.2 La certification ISO 14 001

La norme ISO 14001 (22) repose sur le principe d'amélioration continue de la performance environnementale par la maîtrise des impacts liés à l'activité de l'entreprise. Celle-ci prend un double engagement de progrès continu et de respect de la conformité réglementaire. Elle permet de bien structurer la démarche de mise en place d'un système de management environnemental et d'en assurer la traçabilité.

La construction d'un système de management environnemental (SME) permet de disposer d'un outil dynamique permettant de gérer les points critiques en matière de risque d'impact sur l'environnement des activités d'une entreprise. Elle repose sur 3 grands principes :

- L'engagement de la direction en matière de protection de l'environnement
- La conformité aux exigences, que celles-ci soient issues de la réglementation ou d'autres sources telles que par exemple les clients ou les tiers
- La notion d'amélioration continue du SME, qui induit de façon directe l'amélioration des performances environnementales de l'entreprise

Les normes ISO 9001 et 14001 sont des normes qui ont été conçues de manière à se compléter l'une l'autre. Les versions en vigueur (ISO 9001 version 2008 et ISO 14001 version 2004) ont été élaborées de façon à renforcer la compatibilité entre les deux textes.

I.3.3 L'intérêt de la certification

La certification est la preuve d'un engagement de l'entreprise à respecter certains référentiels. L'entreprise bénéficie alors d'un atout commercial qui lui permet de se différencier de la concurrence. Dans le contexte fortement concurrentiel de l'économie actuelle, tant au niveau français qu'au niveau mondial, la certification peut être un facteur déterminant dans l'obtention d'un marché ou la passation d'un contrat. En effet, les grands donneurs d'ordre exigent de la part de leurs fournisseurs certaines certifications et notamment la certification ISO 9001.

Le deuxième intérêt est économique. La sous-traitance industrielle doit activer un système de management performant pour gagner en productivité. Les certifications de

management permettent de réduire les coûts dans les domaines qui les concernent. Dans le cadre de la certification ISO 14 001, les avantages économiques sont par exemple les économies d'énergie, la réduction de la consommation d'eau et de matières premières ou la réduction de la quantité de déchets générés par l'amélioration de leur gestion (réduction à la source, recyclage interne ou valorisation). C'est d'ailleurs d'après une étude menée par l'AFNOR, la deuxième principale raison de la certification ISO 14001. (23)

Au delà de l'intérêt de la certification, la simple utilisation de normes volontaires est une des formes de codification. A travers leur diffusion, les normes permettent le partage des bonnes pratiques générales du marché. En effet, les normes contribuent à un meilleur respect des règles concurrentielles. Elles fixent les règles du jeu et permettent ainsi d'écarter les entreprises qui ne les respectent pas. La normalisation favorise le développement des échanges internationaux et constitue un véritable passeport à l'exportation pour les entreprises (24). L'application de normes par une entreprise lui permet de profiter de ces avantages.

Les exigences spécifiques aux normes pour lesquelles l'entreprise est certifiée s'ajoutent aux exigences réglementaires. Parfois les normes sont utilisées comme référentiel en interne sans pour autant être l'objet d'une certification. La mise en application de la norme n'est alors pas contrôlée par un organisme indépendant de l'entreprise.

II LA GESTION DES MODIFICATIONS DANS LE CADRE DE LA SOUS-TRAITANCE

II.1 Les exigences en termes de gestion de modifications

II.1.1 Les exigences réglementaires

Etant soumis aux exigences règlementaires d'un établissement de fabrication, les exigences en termes de gestion des modifications sont celles décrites dans la première partie. Le chapitre 7 des BPF rappelle que dans le cadre de la sous-traitance « tous les accords pris en matière d'opération de fabrication, ou liée 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 » (4).

A ces exigences, s'ajoutent celles du contrat de sous-traitance : les exigences en ce qui concerne la gestion des modifications sont décrites dans le cahier des charges. Les principaux points abordés sont les suivants :

- La gestion des modifications est gérée conformément aux BPF
- La procédure de gestion des modifications est mise à disposition du client
- Les modifications pour lesquelles le client doit être informé
- Les modifications pour lesquelles l'accord préalable du client est nécessaire

Les modifications sont gérées par le sous-traitant avec l'accord du client. Il existe donc un échange d'information entre les deux parties.

II.1.2 Les exigences des normes ISO 9001

En appliquant la norme ISO 9001, l'entreprise « doit démontrer son aptitude à fournir régulièrement un produit conforme aux exigences des clients et aux exigences légales et réglementaires applicables » (21). Le champ d'application de la norme s'étend donc aux exigences réglementaires citées précédemment.

La maitrise des modifications est abordée à plusieurs reprises dans la norme (Tableau 7):

Tableau 7 : Références aux modifications dans la norme ISO 9001

CHAPITRE de la norme ISO 9001	EXTRAIT DE LA NORME ISO 9001
0.1 Généralités	La conception et la mise en œuvre d'un système de management de la qualité tiennent compte a) de l'environnement de l'organisme, **des modifications de cet environnemen**t ou des risques associés à cet environnement
4.2.3 Maitrise des documents	Une procédure documentée doit être établie afin de définir les contrôles nécessaires pour : (...) c) assurer que **les modifications** et le statut de la version en vigueur des documents sont identifiés

5.4.2 Planification du système de management	La direction doit s'assurer que (...) b) la cohérence du système de management de la qualité n'est pas affectée lorsque **des modifications du système de management de la qualité** sont planifiées et mises en œuvre
5.6.2 Elément d'entrée de la revue	Les éléments d'entrée de la revue de direction doivent comprendre des informations sur : (...) f) **les changements pouvant affecter le système de management de la qualité**
7.3.7 maitrise des modifications de la conception et du développement	**Les modifications de la conception et du développement** doivent être identifiées et des enregistrements doivent être conservés. Les modifications doivent être revues, vérifiées et validées, comme il convient, et approuvées avant leur mise en œuvre. La revue des **modifications de la conception et du développement** doit inclure l'évaluation de l'incidence des modifications sur les composants du produit et le produit déjà livré. Les enregistrements des résultats de la revue des modifications et de toutes les actions nécessaires doivent être conservés.

Les exigences concernant les modifications ont pour objectif d'identifier les modifications et leurs impacts afin d'en tenir compte et de maintenir le niveau de qualité exigé. Elles sont donc similaires à celle des BPF.

D'autre part, la norme prévoit dans le chapitre 8 « Mesure, analyse et amélioration » que l'entreprise doit déterminer les actions permettant d'éliminer les causes de non-conformités potentielles afin d'éviter qu'elles ne surviennent. Ce sont les actions préventives. Pour cela, une procédure documentée doit être établie afin de :

- déterminer les non-conformités potentielles et leurs causes
- évaluer le besoin d'entreprendre des actions pour éviter l'apparition de non-conformités
- déterminer et mettre en œuvre les actions nécessaires
- enregistrer les résultats des actions mises en œuvre
- procéder à la revue des actions préventives mises en œuvre.

Une modification étant une cause de non-conformités potentielles, les actions mises en place pour la gérer correspondent donc à la définition d'action préventive.

On peut souligner la similitude entre ces exigences et celles définies dans la première partie de ce travail pour la gestion des modifications. La gestion des modifications chez un sous-traitant de production pharmaceutique remplit donc l'exigence de la norme ISO 9001 en ce qui concerne les modifications à condition d'y inclure l'impact sur le système de management de la qualité.

II.2 L'origine des modifications

Dans le cadre de la sous-traitance, on peut définir deux types de modifications : celles qui sont demandées par le client et celles qui sont proposées par le sous-traitant. Dans certains cas la demande émane toujours du fabricant, c'est le cas par exemple d'une modification des équipements de production. La modification liée à la production d'une nouvelle spécialité sera au contraire réalisée à la demande du client.

Dans d'autre cas, la répartition des demandes sous-traitant / client dépend :

- des responsabilités définies dans le cahier des charges. C'est le cas par exemple de l'ajout d'un fournisseur de matière première pour diversifier ses sources d'approvisionnement : si le client fournit la matière première au sous-traitant, c'est lui qui formule la demande de modification. Si le sous-traitant est responsable de l'achat des matières, il initiera la demande.

- de la cause de la modification, la demande de modification au niveau du contrôle d'un produit fini peut être initiée par un client si par exemple il entreprend une démarche d'harmonisation des contrôles pour l'ensemble des produits d'une même gamme. Elle est demandée par le fabricant pour que la méthode de contrôle soit adaptée à ses équipements.

II.3 L'impact des modifications

II.3.1 Information du client

Dans le cadre de la sous-traitance, il est nécessaire d'évaluer un impact supplémentaire lors de l'évaluation de la modification : la nécessité d'informer le client. La mesure de cet impact nécessite plusieurs niveaux d'analyse :

- Il est nécessaire de savoir pour chaque modification quels sont les produits impactés pour définir quels sont les clients concernés. La demande de modification doit être suffisamment précise. Une modification peut impacter un produit spécifique, une catégorie de produit (forme pharmaceutique, destination des produits par exemple), ou bien l'ensemble des produits. La modification d'une ligne de conditionnement aura un impact sur tous les produits conditionnés sur la ligne. L'application d'une nouvelle réglementation, comme l'impression du code Data matrix sur les étuis des médicaments aura un impact sur tous les produits destinés au marché français.

- Lorsqu'une demande de changement est effectuée par un client, l'impact sur les autres produits doit être analysé. C'est le cas notamment lorsque le sous-traitant fabrique des produits identiques pour des clients différents. Si un client propose de modifier une méthode de contrôle pour un produit fini, il faut distinguer le client pour lequel le produit est fabriqué au niveau des procédures et autres documents de contrôle (certificats d'analyse par exemple).

- Il est nécessaire de déterminer pour chaque modification et pour chaque client, si ce dernier doit être informé du changement et dans quelle mesure. La décision d'avertir ou non un client se prend en fonction de ce qui est défini dans le cahier des charges. Le client est averti :
  - Pour information : dans ce cas l'information du client peut se faire a priori ou a posteriori
  - Pour autorisation : dans ce cas le client doit donner son accord concernant la mise en œuvre de la modification.

Le client doit être informé quand la modification impacte ses produits que ce soit directement ou indirectement : Le fabricant doit par exemple informer le client s'il fabrique sur les mêmes installations un nouveau type de médicaments et en particulier pour certaines catégories de médicaments tels que les antibiotiques ou les hormones. Dans tous les cas, l'information du client doit être réalisée sans mentionner les noms des autres clients ou d'autres produits que les siens afin de respecter la confidentialité à laquelle est tenu le sous-traitant.

II.3.2 L'impact règlementaire

L'impact réglementaire concerne la conformité aux exigences réglementaires en vigueur. Dans le cadre de la sous-traitance il faut donc ajouter la conformité au cahier des charges et aux normes si l'entreprise a fait le choix de la certification.

Un autre élément qui diffère dans le cadre de la sous-traitance est la gestion de l'impact documentaire. Comme nous l'avons vu précédemment, il existe deux actions possibles :

- Les variations concernant le dossier d'AMM
- Les notifications ou demandes de modification de l'autorisation d'ouverture auprès de l'AFSSAPS.

Le sous-traitant étant titulaire de l'autorisation d'ouverture de l'établissement pharmaceutique, il est responsable de la conformité à cette autorisation. C'est lui qui entreprend les démarches auprès de l'AFSSAPS.

Par contre, c'est le client qui est titulaire de l'AMM, c'est à lui de décider si une modification doit être ou non l'objet d'une variation. C'est alors lui qui soumet la demande auprès des autorités compétentes. Le sous-traitant, lorsque la variation est liée à une modification dont il est le demandeur, fournit tous les documents et données nécessaires au client pour qu'il effectue la demande de variation.

II.4 Le procédé de gestion des modifications

Les échanges d'informations dans le procédé de maîtrise des changements sont gérés différemment selon le type de modification.

La gestion des modifications dans le cadre de la sous-traitance peut-être modalisée de la façon suivante lorsque la demande est initié par le sous-traitant (Figure 4):

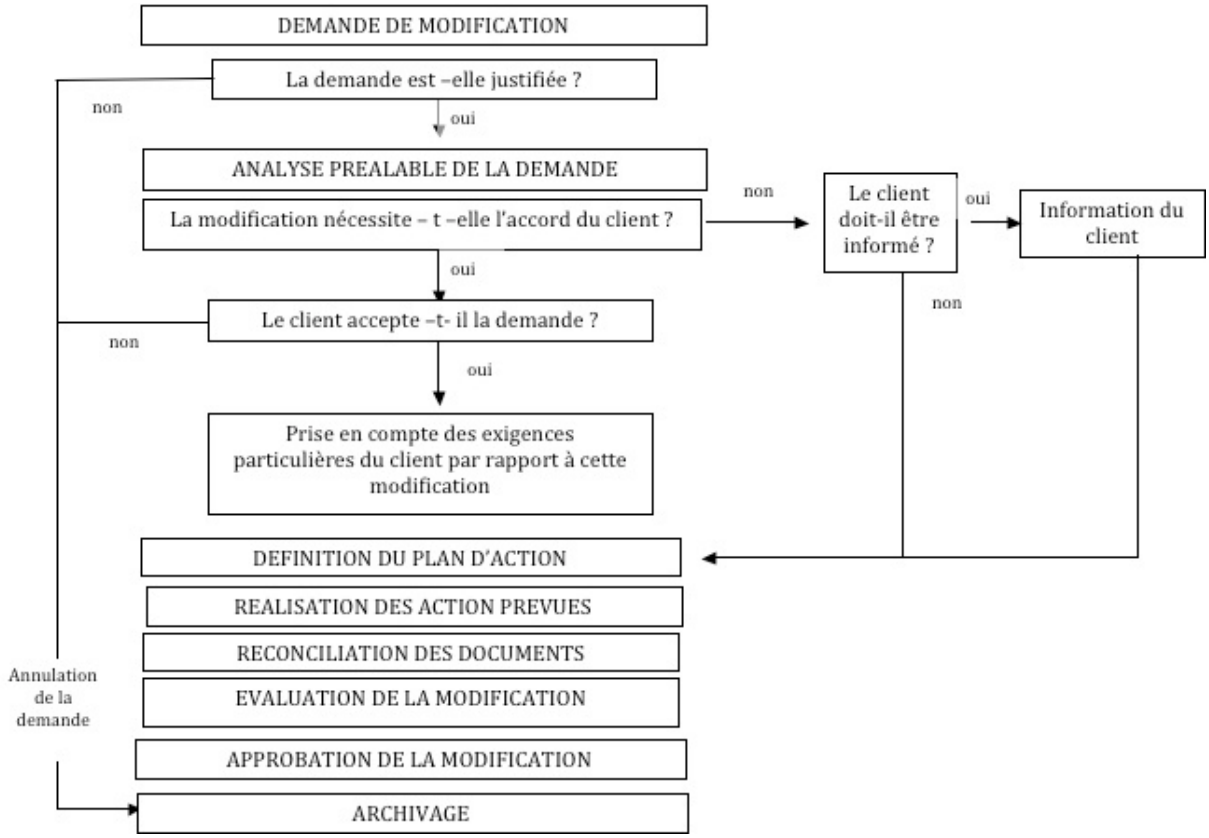


Figure 4 : Gestion des modifications initiées par le sous-traitant

Lorsque la demande est initiée par le client (Figure 5), le procédé de gestion est modifié : la principale question soulevée est l'impact de la modification pour les autres produits et donc les autres clients.

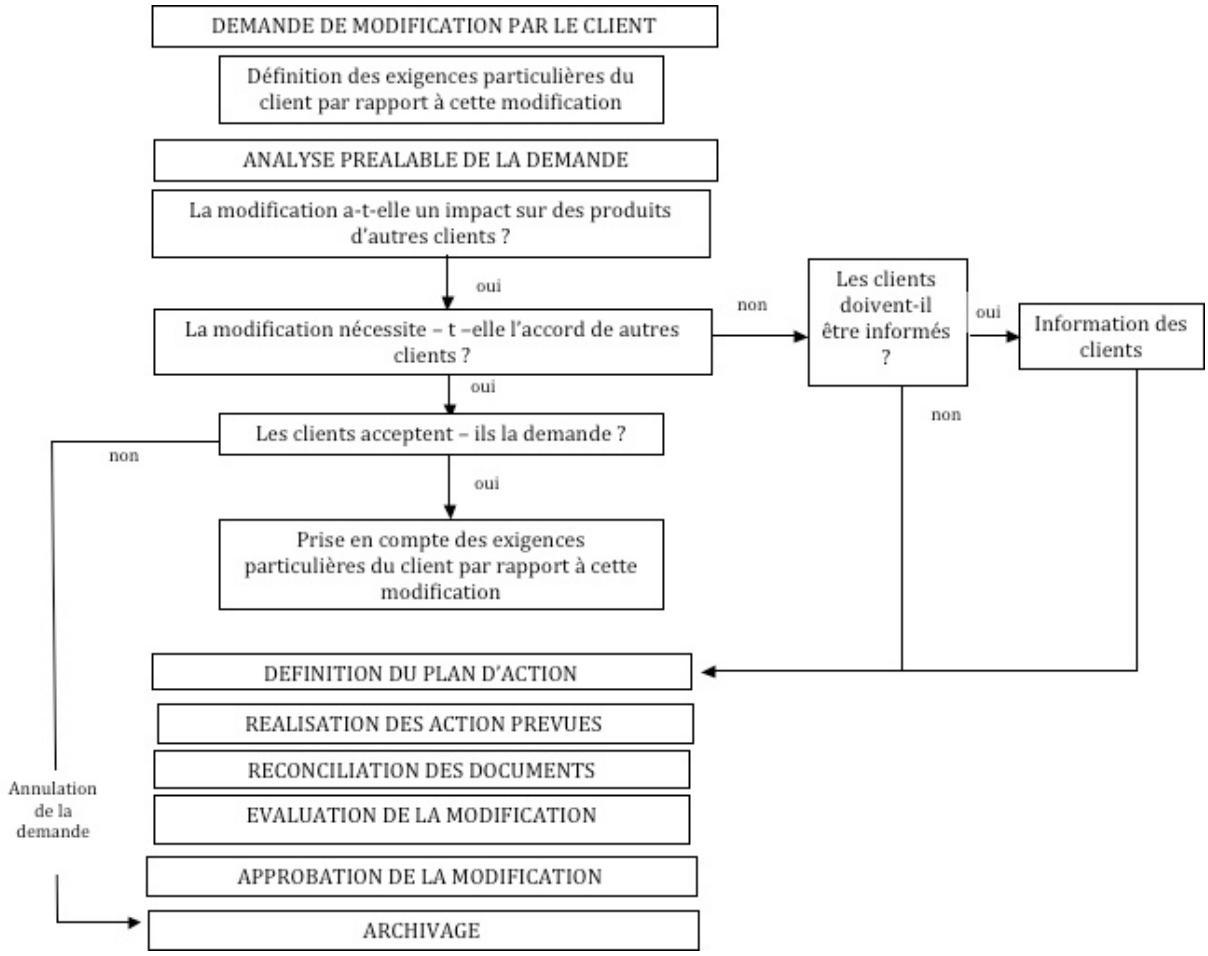


Figure 5 : Gestion des modifications initiées par le client

Le sous-traitant doit donc gérer les exigences de tous les clients. De même le client doit gérer les informations provenant des différents sous-traitants avec lesquels il travaille.

III LE CHANGE CONTROL : APPROCHE PROCESSUS

L'approche processus proposé par la norme ISO 9001 peut s'appliquer à la gestion des modifications. Modéliser la gestion des modifications d'une entreprise de sous-traitance sous la forme d'un processus est une façon d'avoir une vision globale du procédé. Ce modèle ne se focalise pas sur les étapes de la gestion des modifications mais met en évidence les interactions du procédé avec les activités de l'entreprise.

III.1 Représentation du processus d'une entreprise de sous-traitance

Le processus de maîtrise des Changements d'un site de production pharmaceutique à façon peut être représenté ainsi (Figure 6) :

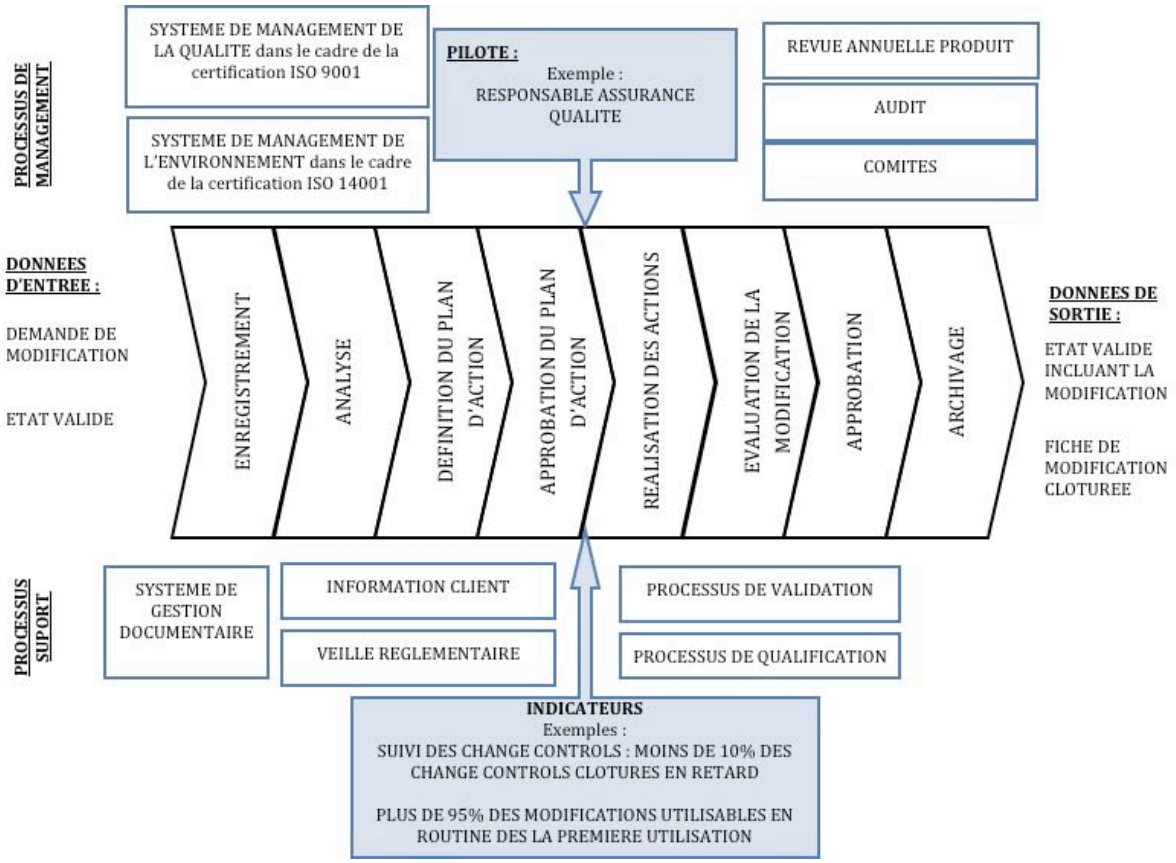


Figure 6 : Représentation processus de la gestion des modifications d'un site sous-traitant de production pharmaceutique

On distingue 3 types de processus :

- Le processus de réalisation qui est le processus central
- Les processus de management qui sont les processus à travers lesquels sont gérés les processus de réalisation.
- Les processus support qui sont les activités qui s'organisent autour du processus étudié et qui permettent sa réalisation

Le pilote du processus est la personne ou le groupe de personnes responsable du procédé.

III.2 Indicateurs associés au processus

Un indicateur est une information chiffrée qui fournit une échelle sur laquelle une performance peut être mesurée conformément à un critère d'appréciation (24).

Ils sont fixés par les entreprises afin d'objectiver la situation et de prendre des décisions en se basant sur des données fiables. C'est un outil de contrôle simple, qui permet un suivi sur le long terme.

Les indicateurs révèlent l'efficacité du procédé. Dans le cadre de la gestion des modifications, deux exemples d'indicateurs sont :

- Le pourcentage de Change Control réalisés dans les délais
- Le pourcentage de Change Control pour lesquels la modification est utilisable selon les modalités établies initialement

Ces indicateurs sont orientés pour déterminer la qualité de détermination du plan d'action et son efficacité.

III.3 Le contrôle du processus de gestion des modifications

La gestion des changements, le respect de la procédure établie et la pertinence du système sont évalués régulièrement à différents niveaux.

III.3.1 L'audit

III.3.1.1 Définition

L'audit est défini dans la norme ISO 9000 (26) qui définit les principes essentiels et le vocabulaire de système de management de la qualité. C'est un processus méthodique, indépendant et documenté, permettant d'obtenir des preuves d'audit et de les évaluer de manière objective pour déterminer dans quelle mesure les critères d'audit sont satisfaits.

L'objectif est donc de mettre en avant les points forts et les points faibles d'une organisation ou des méthodes de gestion utilisées au sein de l'entreprise afin les améliorer. L'audit se distingue de l'inspection qui est une action de surveillance et de contrôle et qui a donc un caractère contraignant.

Les audits se déroulent selon le schéma général suivant :

- Planification : les auditeurs définissent le champ de l'audit et préparent les questions qui y seront abordées.

- Réunion d'ouverture entre les auditeurs et les personnes auditées afin de présenter le déroulement de l'audit

- Exécution de l'audit : les méthodes suivies dépendent de l'auditeur (visite des locaux, audition du personnel, étude des documents...)

- Réunion de clôture au cours de laquelle les auditeurs font le bilan de leurs observations

- Rédaction du rapport d'audit : les conclusions sont exposées dans un rapport qui est transmis aux audités qui ont un droit de réponse. Des actions sont mises en place pour répondre aux remarques émises.

- Suivi qui permet de vérifier l'efficacité des actions mises en place. Un audit commence généralement par un bilan de l'audit précédent.

III.3.1.2 Les types d'audit

On distingue 3 types d'audits (26) :

- Les audits de première partie ou auto-inspections : ils sont organisés par l'entreprise elle-même. Les référentiels utilisés sont toutes les exigences s'appliquant à l'entreprise.

- Les audits de seconde partie ou audits client : ils sont organisés par les clients de l'entreprise. Les référentiels utilisés par les clients pour les audits sont le cahier des charges, le dossier d'AMM et les BPF.

- Les audits de tierce partie : ils sont organisés par des organismes extérieurs et indépendants. Les audits des organismes certificateurs appartiennent à cette catégorie. Dans le cadre de la certification ISO 9001 et ISO 14 001, il en existe deux types : l'audit de certification et l'audit de renouvellement.

La gestion des modifications entrant dans le champ d'application de tous les référentiels utilisés, elle est auditée selon les 3 niveaux précédents. C'est un des moyens de contrôle du client des activités en sous-traitance. La certification est également une garantie pour le client du suivi de ce procédé dans le temps.

III.3.2 La Revue Annuelle Produit

III.3.2.1 Définition

La Revue Annuelle Qualité Produit (RAQP) est une revue périodique sur une période donnée de l'ensemble des lots produits d'une spécialité. Elle concerne tous les médicaments autorisés y compris ceux seulement destinés à l'exportation. Elle est menée afin de vérifier la répétabilité des procédés existants, la pertinence des spécifications en cours pour les matières premières et les produits finis, de mettre en évidence toute évolution et d'identifier les améliorations pour les produits et les procédés (4).

III.3.2.2 Un outil de suivi des Change Control

Ce document est une synthèse écrite. Les éléments qui doivent y figurer sont listés dans le chapitre 1 des BPF (4). Cela comprend notamment :

- une revue des matières premières et des articles de conditionnement utilisés pour le produit
- une revue des contrôles
- une revue de tous les lots non conformes
- une revue de toutes les déviations significatives et des non-conformités, des investigations correspondantes et de l'efficacité des actions correctives et préventives prises et de la pertinence de toute autre mesure corrective antérieure relative au procédé de fabrication ou aux équipements.
- une revue de tous les changements intervenus sur les procédés ou sur les méthodes d'analyse.
- une revue des variations d'autorisation de mise sur le marché
- une revue de tous les retours, les réclamations et les rappels liés à des problèmes de qualité des produits
- le statut de qualification des principaux équipements

On effectue donc un bilan de tout ce qui est arrivé au produit pendant une période d'un an. Cela permet d'avoir du recul sur la production et sur les actions mises en place suite aux anomalies mais également suite aux modifications.

III.3.2.3 Un outil de suivi pour le client

Dans le cadre de la sous-traitance, le fabricant et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché sont différents. Le contrat et/ou cahier des charges technique doit définir leurs responsabilités respectives dans la réalisation des revues qualité.

Les résultats sont examinés à la fois par le sous-traitant et par le titulaire de l'AMM. Ils évaluent la nécessité de mettre en œuvre des actions correctives ou préventives ou d'effectuer toute revalidation. (4)

III.3.3 La revue de direction

La revue de direction effectuée comme son nom l'indique sous la responsabilité de la direction de l'entreprise, est une exigence des normes ISO 9001 et ISO 14001. L'objectif est de réaliser des évaluations régulières et méthodiques de la pertinence, de l'adéquation, de l'efficacité et de l'efficience du système de management de la qualité par rapport aux objectifs qualité de l'entreprise. (26)

Les sources d'informations utilisées pour la revue sont (21) :

- Les rapports d'audits
- Les retours d'information du client
- Le fonctionnement des processus et la conformité du produit
- L'état des actions préventives et correctives
- Les actions issues des revues de directions précédentes
- Les changements pouvant affecter le système de management de la qualité
- Les recommandations d'amélioration

Au cours de ces revues, les actions relatives à l'amélioration de l'efficacité du système de management de la qualité et ses processus sont définies. Ce ne sont pas les changements

en eux même qui sont suivis mais les procédés de gestion de la qualité dont celui de gestion des modifications.

Dans ce cas de figure, la certification est une nouvelle fois une garantie pour le client que le sous-traitant étudie ses systèmes de gestion et essaie de les améliorer.

III.3.1 L'inspection

Le dernier niveau de contrôle de la gestion des modifications est l'inspection par les autorités compétentes. Il s'agit de l'AFSSAPS dans le cas des médicaments à usage humain et de l'ANSES (Agence Nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, anciennement Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation (AFSSA)) pour les médicaments vétérinaires.

Le partage des responsabilités dans le cas de la production en sous-traitance implique une gestion particulière des modifications : le sous-traitant partage la gestion des modifications avec l'ensemble de ses clients qui ont un droit de regard sur ses activités.

PARTIE 3 : EXEMPLE DU SYSTEME DE GESTION DES MODIFICATIONS D'UN LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE DE PRODUCTION A FAÇON

Comme expliqué dans les deux premières parties, la réglementation exige une gestion des modifications par les sites pharmaceutiques de production et définit ce qu'est la maîtrise des changements. Cependant, le système de gestion des modifications est propre à chaque entreprise. Pour qu'il soit viable, ce système doit être adapté à l'activité de l'entreprise (activité de sous-traitance par exemple), à la taille de l'entreprise (les moyens humains et matériels dédiés au Change Control ne sont pas les mêmes) et à son organisation (partage des tâches et des responsabilités par service). Avant de décrire le système de gestion des modifications du laboratoire pharmaceutique pris en exemple dans cette thèse, il est important de donner quelques éléments clés de l'activité de l'entreprise afin de comprendre dans quel contexte s'inscrit le système de gestion des modifications, et par la suite dans quelle mesure celui-ci peut être amélioré.

I RAPPEL DU CONTEXTE : PRESENTATION DE L'ENTREPRISE

L'entreprise X est née en janvier 2001. C'est une société par actions simplifiées (SAS). Son chiffre d'affaire pour 2009 est de 19,8 millions d'euros. Elle compte environ 150 employés.

I.1 Les principales activités de l'entreprise

L'entreprise X est un laboratoire pharmaceutique spécialisé dans la production à façon des formes liquides et pâteuses conditionnées en sachets, en ampoules buvables, en flacons et en tubes. Les médicaments produits sont principalement indiqués dans le cas de troubles gastro-intestinaux et appartiennent à différentes classes thérapeutiques telles que les topiques antiulcéreux ou les laxatifs. 30% des produits façonnés sont destinés au marché français et 70% à l'export (Europe, Afrique, Russie, Asie).

L'entreprise X travaille de façon régulière avec une vingtaine de laboratoires pharmaceutiques. La production de produits pour des clients différents demande une grande capacité d'adaptation afin de répondre aux exigences de chacun d'entre eux.

Au delà de cette mission principale de production, l'entreprise X propose plusieurs services comme le développement galénique, le développement analytique, la réalisation de stabilité dans les conditions ICH (International Conference of

Harmonisation) ou la rédaction de dossier d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) au format CTD.

I.2 Capacité de production

La capacité de production du site peut s'élever à 3 millions de doses unitaires par jour et représente une production annuelle moyenne de 400 millions de sachets liquides et 80 millions d'ampoules buvables.

Le site s'étend sur une superficie de 35 000 m^2 dont 14 000 m^2 couverts. Il comprend 6 ateliers de fabrication et 13 lignes de conditionnement dont 8 lignes de conditionnement sachets.

I.3 Organisation de l'entreprise

L'activité s'organise autour de 15 services (Figure 7).

Le service le plus important en terme de personnel est le service Production. Le personnel est organisé en trois équipes. Deux services s'organisent autour de la production : le contrôle qualité qui est en charge de tous les contrôles (matières, produits vrac et finis, environnement de travail) et les services techniques. Le stockage des matières et des produits finis s 'effectue au niveau des magasins réception et expédition.

Les autres services correspondent à des services dits « administratifs », qui ne sont pas en contact direct avec les produits fabriqués en routine.
Deux services ont une position particulière puisqu'ils sont en relation permanente avec l'extérieur :

- Le service Achat qui gère les relations avec tous les fournisseurs de l'entreprise
- Le service Client qui s'occupe des relations avec les clients.

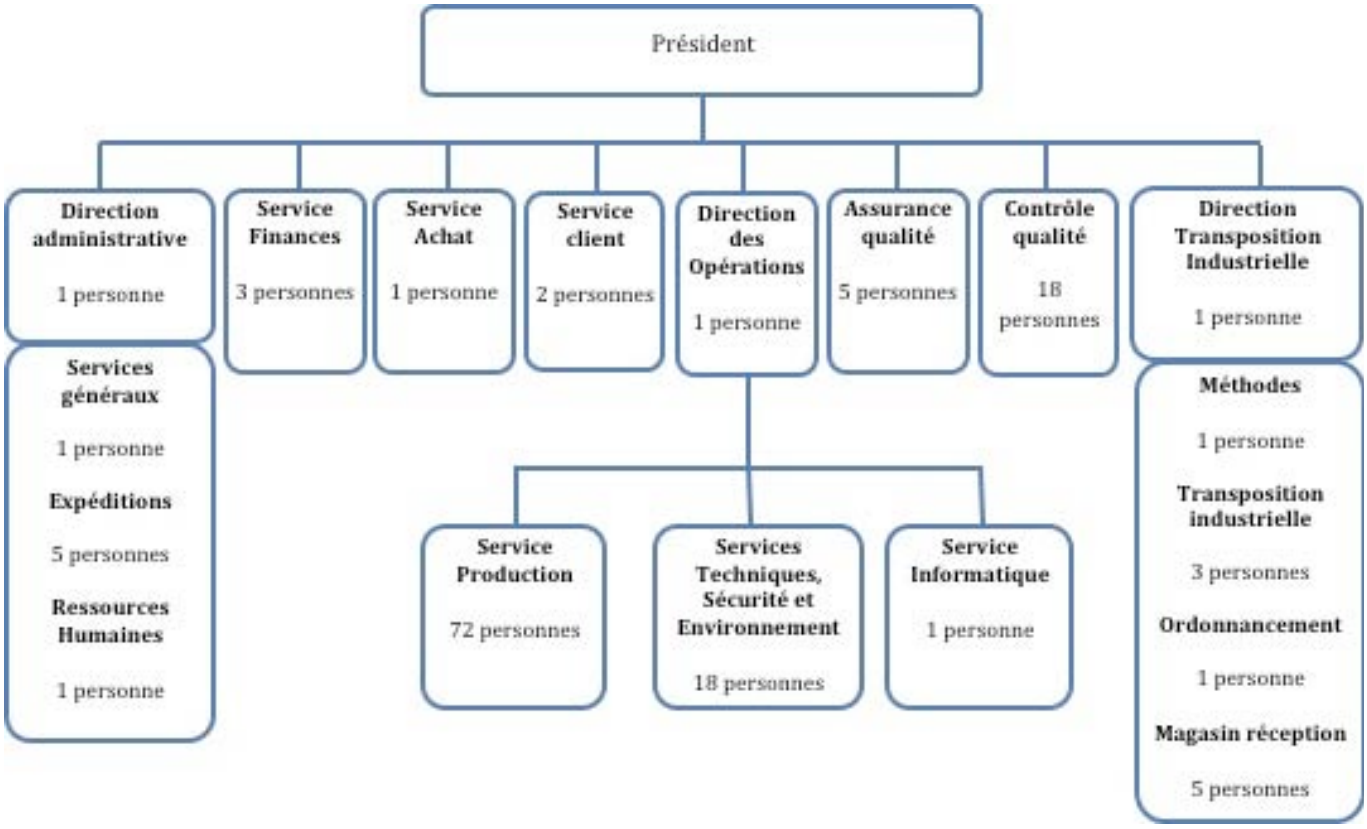


Figure 7 : Organigramme de l'entreprise X

I.4 Obligations réglementaires

I.4.1 Liées à l'activité de production

En tant que site de production pharmaceutique, l'entreprise X est, comme nous l'avons vu, soumise à la réglementation en vigueur dans ce domaine et notamment aux Bonnes Pratiques de Fabrication pour les médicaments à usage humain.

De par ses activités, une ligne directrice s'applique plus particulièrement : La ligne directrice n°9 « liquides, crèmes et pommades » : elle décrit les mesures qui s'appliquent pour la production de telles formes pharmaceutiques de façon à éviter le risque de contamination notamment d'origine microbienne. Les BPF insistent sur 4 critères (4) :

- l'utilisation d'un matériel diminuant le risque de contamination (acier inoxydable, facilement nettoyable, système fermé, bras morts limités)
- la qualité des matières livrées en vrac et de l'eau utilisée en production

- la validation de l'homogénéité des mélanges
- la définition et le respect de périodes et des conditions de stockage

I.4.2 Liées à l'activité de sous-traitance

En tant que sous-traitant, et comme nous l'avons expliqué dans la deuxième partie, deux exigences s'appliquent :

- le respect du chapitre 7 des BPF : « Fabrication et analyse en sous-traitance »
- le respect des cahiers des charges établis avec les clients

I.5 Les systèmes de management environnementaux et qualité (SME et SMQ)

Au delà de ces obligations règlementaires, l'entreprise s'engage à garantir une qualité constante et une démarche d'amélioration continue dans le domaine de la qualité et de l'environnement au travers d'une double certification :

- ISO 9001 : Systèmes de management de la qualité
- ISO 14001 : Système de management environnemental

I.5.1 Le Système de Management de la Qualité (SMQ)

I.5.1.1 La cartographie des processus

Le management du système qualité de l'entreprise X s'appuie sur une approche systémique des activités de l'entreprise (voir la cartographie des processus, Figure 8) ce qui permet d'avoir une lecture transversale des différentes activités. Les processus de l'entreprise sont au nombre de 12 qui se répartissent en 3 catégories de processus :

- 3 processus de réalisation (en bleu dans la cartographie)
- 3 processus de management (en jaune dans la cartographie)
- 6 processus support (en vert dans la cartographie)

Chaque processus est décrit par une fiche d'identification de processus.

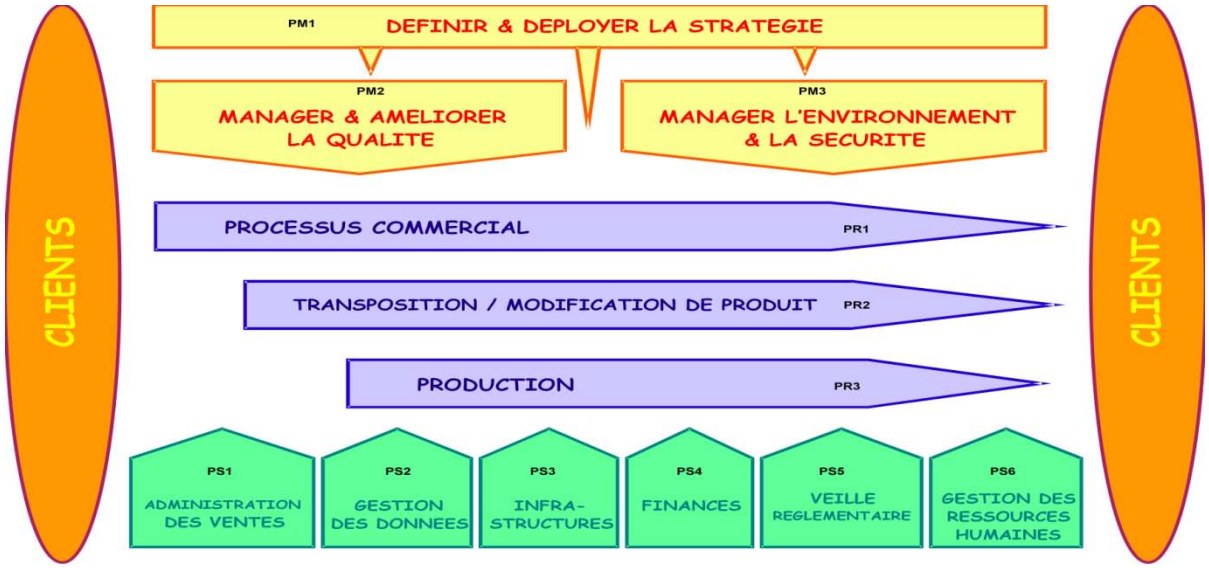


Figure 8 : Cartographie des processus de l'entreprise X

La gestion des modifications appartient au processus PM2 « Manager et améliorer la qualité ».

I.5.1.2 Le service Assurance Qualité

Le service Assurance Qualité est responsable du système de management de la qualité. Les principales missions de ce service sont :

- Manager et améliorer la qualité :
  - Il s'assure de l'amélioration continue de la qualité au travers de la mise en place de plans d'action de façon corrective (suite à des anomalies ou des réclamations par exemple) ou préventive (suite à la planification d'une modification ou à un audit par exemple). Cette dernière peut s'effectuer sous plusieurs formes : propositions d'amélioration, processus CAPA (actions correctives et actions préventives), Change Control (gestion des modifications).

  - Il surveille et analyse ce système au moyen d'indicateurs (comme l'indice qualité, le coût de non qualité, le suivi des actions correctives, ou le nombre de réclamations reçues), d'un programme d'audits internes et des enquêtes de satisfaction interne et de satisfaction client

- Il communique autour de la qualité afin d'informer et de sensibiliser le personnel (affichages, formation, réunions…)

- Gérer les données : l'objectif est d'élaborer, recueillir et maîtriser les données relatives à la qualité en tenant à jour le système documentaire et en garantissant un accès facile aux données, à la version en vigueur.

  Les documents concernés sont les documents internes (procédures, modes opératoires, cahiers des charges) mais également les documents provenant de l'extérieur et conservés sur le site (les copies des dossiers d'AMM des clients par exemple). La documentation est gérée au moyen d'un logiciel de gestion documentaire.

5 personnes travaillent dans ce service et leurs activités sont décrites dans l'organigramme ci-dessous (Figure 9).

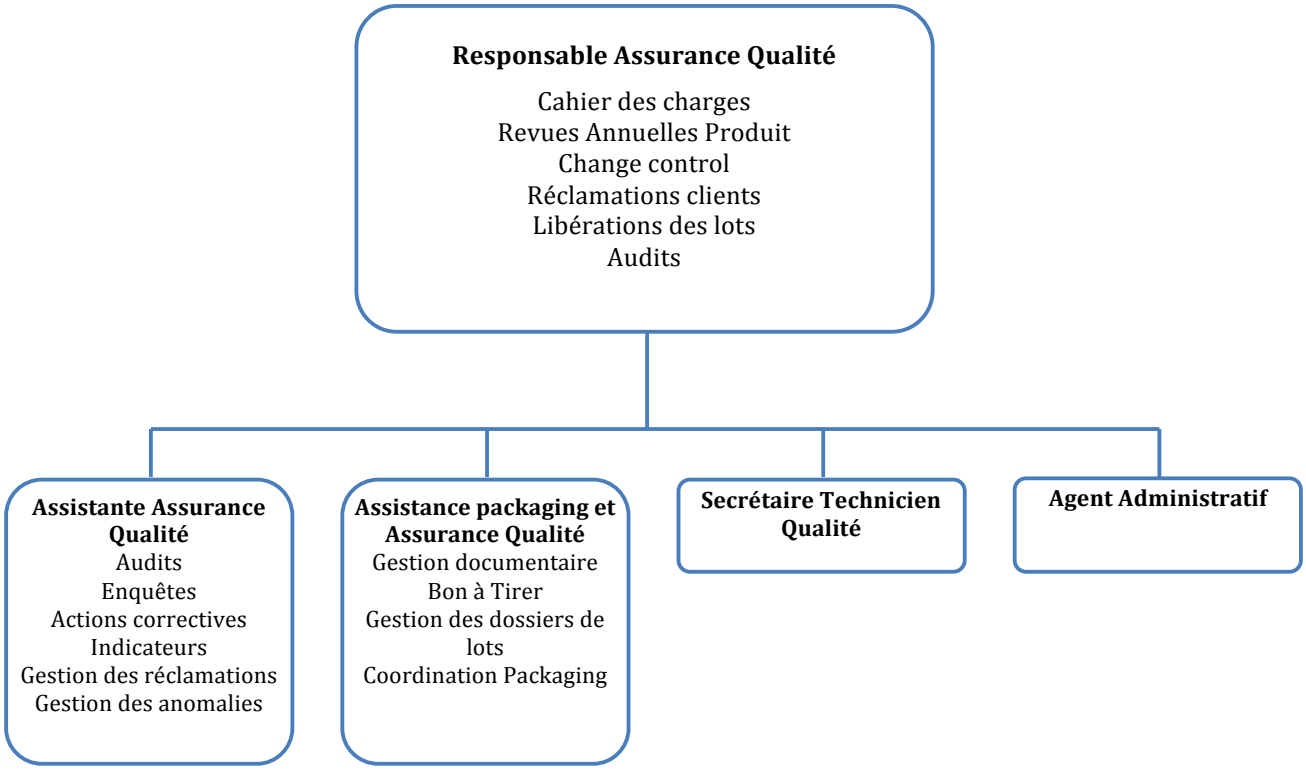


Figure 9 : Organigramme du service Assurance Qualité

C'est ce service qui est en charge de la gestion des modifications au sein de l'entreprise.

I.5.2 Le système de Management Environnemental (SME)

Le système de management environnemental est géré par le service Sécurité - Environnement de l'entreprise

Dans certains domaines, les exigences des normes ISO 9001 et ISO 14001 sont similaires et sont alors gérées par des procédures communes, c'est le cas de la gestion des modifications.

II LE SYSTEME DE GESTION AU SEIN DE L'ENTREPRISE

II.1 Le domaine d'application

L'entreprise a fait le choix d'avoir un système intégré de gestion des modifications, à savoir un système de gestion commun à la qualité, à la sécurité et à l'environnement.

Son système de gestion des modifications a pour objectif d'établir la gestion formelle des changements impliqués dans les aspects :

- Qualité, sécurité, environnement et/ou réglementaire des composants et des produits
- Procédés ou équipements de production
- Informatique pouvant avoir une influence sur la qualité, la sécurité et l'environnement

Les référentiels pris en compte pour mesurer les impacts du changement sont alors les suivants :

- Les référentiels réglementaires que nous avons défini précédemment : les Bonnes Pratiques de Fabrication, les dossiers d'AMM des clients, les cahiers des charges des clients et le CSP
- Les normes pour lesquelles l'entreprise est certifiée : ISO 9001 et 14 001

L'objectif du plan d'action mis en place est de garantir la conformité à l'ensemble de ces référentiels.

Sur 4 ans, 329 modifications ont été traitées, ce qui représente en moyenne 80 demandes par an. Le nombre de demandes par année est stable (Figure 10).

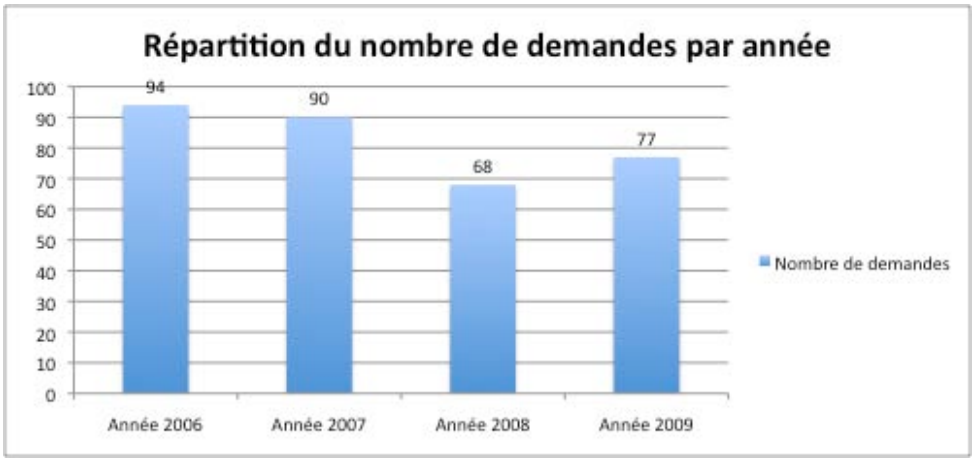


Figure 10 : Répartition du nombre de demandes par année entre 2006 et 2009

II.2 Les acteurs

Les acteurs suivants interviennent dans la gestion des modifications.

II.2.1 Le demandeur

La demande de Change Control est émise par le responsable de service concerné par la modification. Une demande concernant le remplacement d'un équipement de contrôle, comme une rampe à minéraliser par exemple, est réalisée par le responsable du laboratoire de contrôle.

Concernant les demandes considérées comme externes à l'entreprise, elles sont émises par le service Achat lorsque cela concerne une modification chez un fabricant/fournisseur de matières premières ou d'articles de conditionnement. Toutes les demandes de modifications souhaitées par un client sont émises par le service Client.

Si on étudie les 329 Change Control ouvert entre le 01/01/2006 et le 31/12/2009, le service à l'origine du plus grand nombre de demande (27% des demandes) est le service Transposition Industrielle et Méthodes qui gère le développement et la transposition des nouveaux produits ainsi que toutes les modifications de procédés existants (Figure

11). Les services Contrôle Qualité (15%), Production (13%) et Achats (8%) sont également à l'origine de nombreuses demandes : L'activité de ces services a un impact direct sur la qualité du produit.

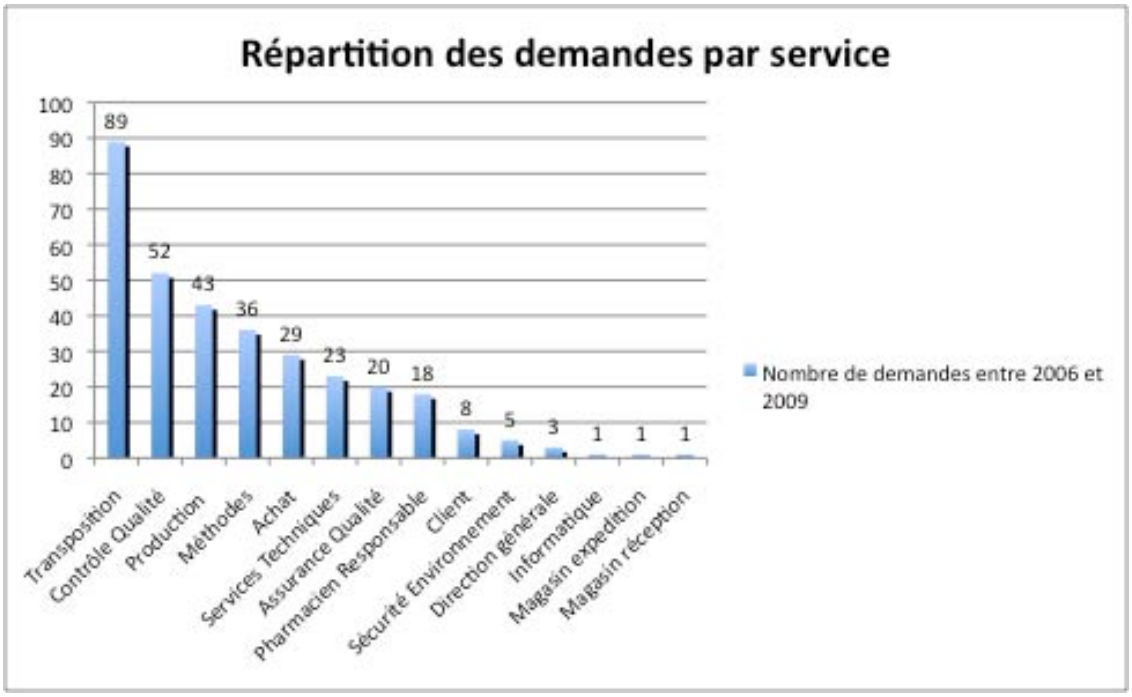


Figure 11 : Répartition des demandes par service

II.2.2 Les examinateurs : le comité de Change Control

La demande initiale est évaluée par le responsable du service Assurance Qualité qui en est toujours le destinataire principal.

Elle est ensuite évaluée et approuvée par le Comité de Change Control qui est composé du :

- Responsable Assurance Qualité
- Responsable du Contrôle Qualité
- Responsable Transposition Industrielle et Méthodes
- Responsable Production
- Responsable des Opérations en charge de la Production, des Services Techniques, de l'Informatique et de la Sécurité et de l'Environnement

Si d'autres services sont concernés par la demande, ils sont consultés si nécessaire.

Ce comité ne se réunit pas physiquement mais participe à l'évaluation de la demande par échange d'informations.

II.2.3 Les exécutants

Ce sont les responsables de service qui sont chargés de réaliser les différentes actions.

II.2.4 Le chef de projet

Le responsable du suivi du plan d'action est toujours le responsable du service Assurance Qualité à l'exception des modifications qui relèvent uniquement du domaine Sécurité-Environnement, comme par exemple la modification de la réglementation européenne concernant les règles d'étiquetage des produits chimiques (modifications des logos symbolisant les types de dangers). Dans ce cas, le responsable Sécurité-Environnement encadre le projet.

La logistique (documentation, transmission des informations,...) est assurée par le service Assurance Qualité.

Une fois les actions réalisées, l'évaluation de la modification est de la responsabilité de deux personnes :

- Le responsable Assurance Qualité pour la partie Qualité
- Le responsable Sécurité Environnement pour la partie Sécurité Environnement

L'autorisation finale de mise en place de la modification est donnée par le Pharmacien Responsable ou, en son absence, par le Pharmacien Responsable Intérimaire.

II.3 Les étapes de gestion d'une modification

La gestion des modifications se découpe en 11 étapes et peut être représentée par le logigramme ci-dessous (Figure 12) :

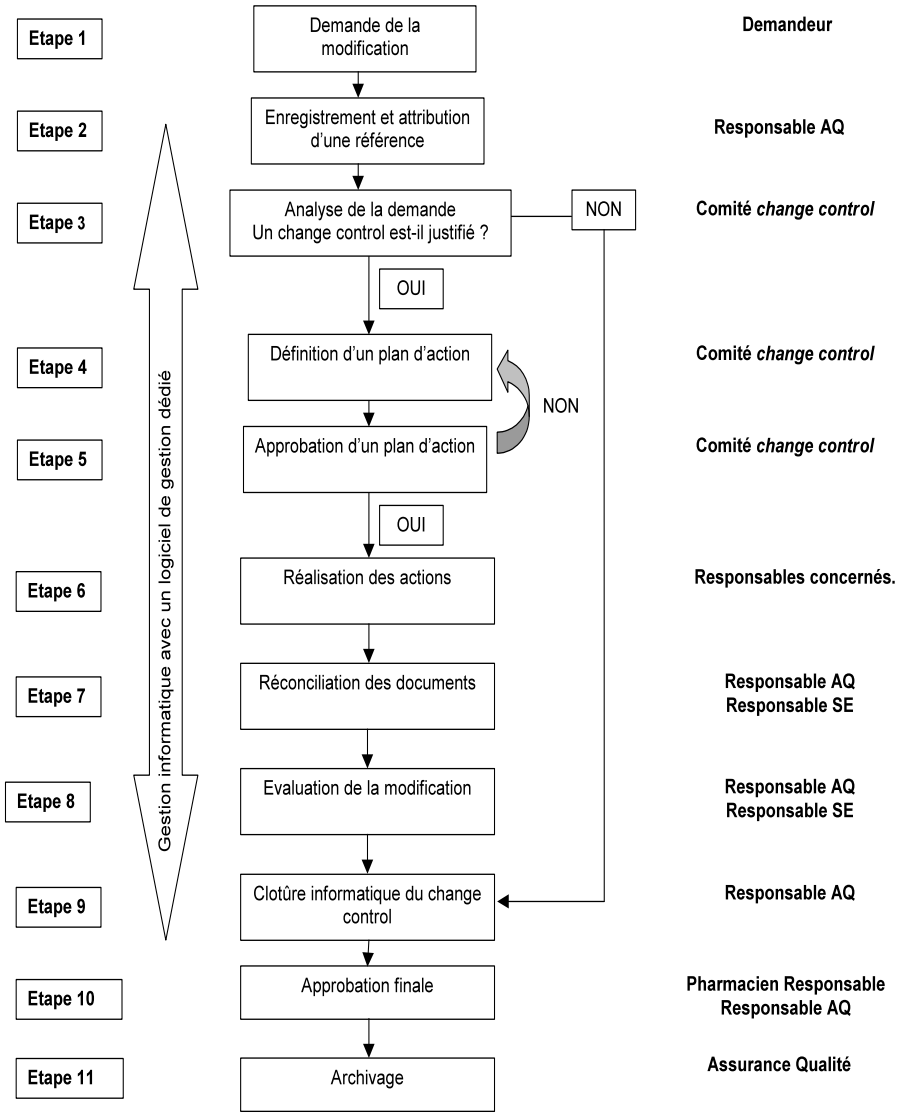


Figure 12 : Logigramme du système de gestion des modifications de l'entreprise X

II.3.1 La demande

Le demandeur informe le service Assurance Qualité ainsi que l'ensemble du comité Change Control de son projet par e-mail.

II.3.2 Enregistrement de la demande de modification

Le service Assurance Qualité enregistre la demande à l'aide du logiciel informatique (voir paragraphe II.4.3 de cette partie) et lui affecte un numéro selon une règle de numérotation définie, à savoir l'attribution d'un numéro sous la forme XXGMYYY où XX correspond aux deux derniers chiffres de l'année en cours et YYY au numéro

d'enregistrement (001 pour le premier enregistrement de l'année incrémenté de 1 à chaque demande)

II.3.3 L'analyse de la demande

La demande est discutée par le comité Change Control. Si la demande entre bien dans le cadre de cette procédure, le comité évalue, au minimum, les impacts du changement sur les points suivants :

- La documentation
- La qualification du matériel
- La validation du procédé
- La réglementation
- Les aspects environnementaux
- La nécessité d'informer le client

D'autres aspects comme l'impact sur la sécurité sont évalués si nécessaire.

Dans le cas contraire, la demande est clôturée.

II.3.4 La mise en place d'un plan d'action

Le responsable Assurance Qualité définit un plan d'action qui est validé par le Comité Change Control. Pour chacune des actions à mettre en place sont définis :

- Le système dans lequel s'inscrit l'action : la qualification d'un équipement ou le contrôle renforcé d'un nouvel article de conditionnement par exemple sont mis en place pour garantir le maintien de la qualité du produit fini et appartiennent au SMQ. L'obtention des Fiches de Données de Sécurité des matières premières utilisées est une action mise en place pour assurer la sécurité des personnes sur le site et dépend donc du SME

- Le responsable de l'action : c'est le responsable du service concerné par l'action. La qualification d'un équipement de production est sous la responsabilité des Services Techniques alors que la validation du procédé est du domaine d'action du Service Transposition Industrielle.

- La nature de l'action et les conditions de réalisation : pour la validation d'un procédé suite à un changement de fournisseur d'épaississant par exemple, l'action de validation sera décrite de la sorte : « Rédaction d'un protocole de validation, réalisation de la validation selon les indications ci-dessous : validation sur 3 lots consécutifs du produit concerné avec contrôle bloquant début/milieu/fin de transfert en cuve de stockage et contrôle bloquant sur la viscosité des premiers sachets. Rédaction d'un rapport de validation. »

- Le délai de réalisation

Le délai est fixé selon les modalités suivantes :

- en fonction des exigences réglementaires : par exemple, l'état des lieux d'une année est envoyé à l'AFSSAPS pour le 31 mars de l'année suivante : toutes les actions « déclaration dans l'état des lieux » des modifications le nécessitant pour l'année 2010 ont un délai de réalisation fixé au 31/03/2011.

- en fonction de la fréquence de réalisation : la rédaction des revues annuelles produits par exemple est réalisée une fois par an pour chaque produit à des dates différentes. Le délai de réalisation de l'action « information du client » au moyen des revues annuelles est fixé à la date de rédaction de la revue annuelle couvrant la date d'ouverture de la demande de modification

- par expérience

- selon les délais imposés par le client ou par le fournisseur

Le délai de réalisation fixé à l'ouverture du plan d'action est considéré comme la date de réalisation initiale. Si nécessaire, en cas de retard à la mise en place d'une modification, cette date peut être modifiée.

II.3.5 Approbation du plan d'action

Le service Assurance Qualité confirme l'enregistrement de la demande par e-mail (envoie d'une copie du document Change Control pour information et pré-validation des

actions planifiées). Tous les responsables concernés par le plan d'action acceptent et signent la demande de modification. Si le plan d'action est refusé, le plan est revu.

II.3.6 La réalisation des actions

Chaque responsable concerné met en œuvre dans son service les actions définies dans le délai imparti.

II.3.7 La vérification des actions menées

Le suivi de l'avancement des modifications est effectué régulièrement. Aucune méthode de suivi n'est définie dans la procédure de gestion des modifications (voir paragraphe II.4.1 de cette partie). La personne responsable du suivi est libre d'utiliser la méthode qu'elle souhaite pour s'assurer du suivi des actions. Une méthode de suivi est proposée au paragraphe III de cette partie.

L'ensemble des documents relatifs à la gestion de la modification concernée est regroupé à l'Assurance Qualité. Ces documents peuvent être les e-mails échangés avec un client concernant la modification ou une photocopie des documents modifiés (procédure, mode opératoire, note, article...). Il s'agit de vérifier que l'action a été réalisée comme demandé.

II.3.8 La clôture des actions et l'archivage de la demande

Lorsque toutes les actions retenues ont été réalisées, le responsable Assurance Qualité évalue la partie Qualité de la modification. Le responsable Sécurité Environnement vérifie la partie Sécurité - Environnement.

Une fois l'évaluation des deux parties réalisée, le Pharmacien Responsable ou le Pharmacien Responsable Intérimaire autorise la modification.

Le service Assurance Qualité archive tous les documents relatifs à la gestion des modifications.

II.4 Les outils de gestion

Afin de faciliter la gestion des modifications et d'en assurer la traçabilité, l'entreprise a mis en place différents outils.

II.4.1 Une procédure dédiée

La gestion des modifications est encadrée par la procédure générale interne à l'entreprise AQ GN 01 093 « Procédure générale de gestion des modifications (Change Control)». (Annexe 1)

II.4.1.1 Les acteurs de la procédure

Cette procédure est rédigée et mise à jour par le service Assurance Qualité. Elle est approuvée par l'ensemble des responsables de service de l'entreprise. La procédure doit être lue et connue de l'ensemble du personnel.

II.4.1.2 Composition

La procédure se décompose en 9 parties :

1. Objet : elle définit le domaine d'application des Change Control.

2. Responsabilités : elle décrit les responsabilités dans le cadre de la gestion des modifications.

3. Définitions : elle définit les termes spécifiques à la gestion des modifications.

4. Documents internes cités : cette partie est utilisée pour la gestion documentaire : en effet si un des documents cités est modifié, remplacé par un autre ou supprimé, la procédure doit être mise à jour en conséquence.

5. Composition du comité Change Control : elle décrit qui compose le comité de Change Control

6. Domaine d'application et modifications concernées : elle reprend une liste non exhaustive des modifications qui doivent être l'objet d'une demande. Cette liste

permet d'illustrer le domaine d'application des Change Control et de concrétiser la notion de modification

7. Mode opératoire : cette partie décrit la gestion des modifications étape par étape

8. Liste des destinataires : cette partie liste les services destinataires de la procédure.

9. Liste des annexes : 3 annexes sont jointes à la procédure :
    - Une liste non exhaustive de check-lists (voir le paragraphe II.4.3.4 de cette partie) et d'items (voir le paragraphe II.4.3.3 de cette partie) utilisés dans la gestion des modifications
    - Un modèle de la fiche de gestion des modifications (voir le paragraphe II.4.4 de cette partie)
    - Un modèle de l'extraction des Change Control qui peut être utilisé dans le suivi des modifications

Cette procédure répond à une des exigences des BPF en terme de maîtrise des changements : la maîtrise des modifications se fait selon un système formel.

II.4.2 Les courriers électroniques

Le courrier électronique est utilisé à deux reprises dans la gestion des modifications :

- Lors de la demande d'ouverture d'une modification
- Lors de l'enregistrement du plan d'action

Les responsables de service sont immédiatement informés de ces deux étapes. Ils ont ainsi un accès direct à l'information et peuvent intervenir si nécessaire.

II.4.3 Un logiciel de gestion dédié

L'entreprise X a développé en interne un logiciel de gestion de la qualité, *Gestion de données Assurance Qualité de ENTREPRISE X, Copyright ENTREPRISE X 2005*, adapté aux activités du service Assurance Qualité. Il est utilisé pour la gestion :

- Des anomalies

- Des demandes d'actions correctives
- Des réclamations
- Des modifications
- Des lots de produits finis

Une partie du logiciel est donc dédiée à la gestion des modifications.

II.4.3.1 Objectif du logiciel

L'utilisation d'un logiciel a pour objectif de faciliter la gestion des modifications notamment comme nous allons le voir ci-dessous pour la définition du plan d'action.

II.4.3.2 Utilisation du logiciel

Le logiciel est utilisé dans trois cas de figure :

- La création et le suivi d'une fiche de gestion des modifications suite à une demande de changement

- La consultation des Change Control : tous les Change Control ouverts depuis 2004 sont consultables à partir du logiciel (Figure 13).

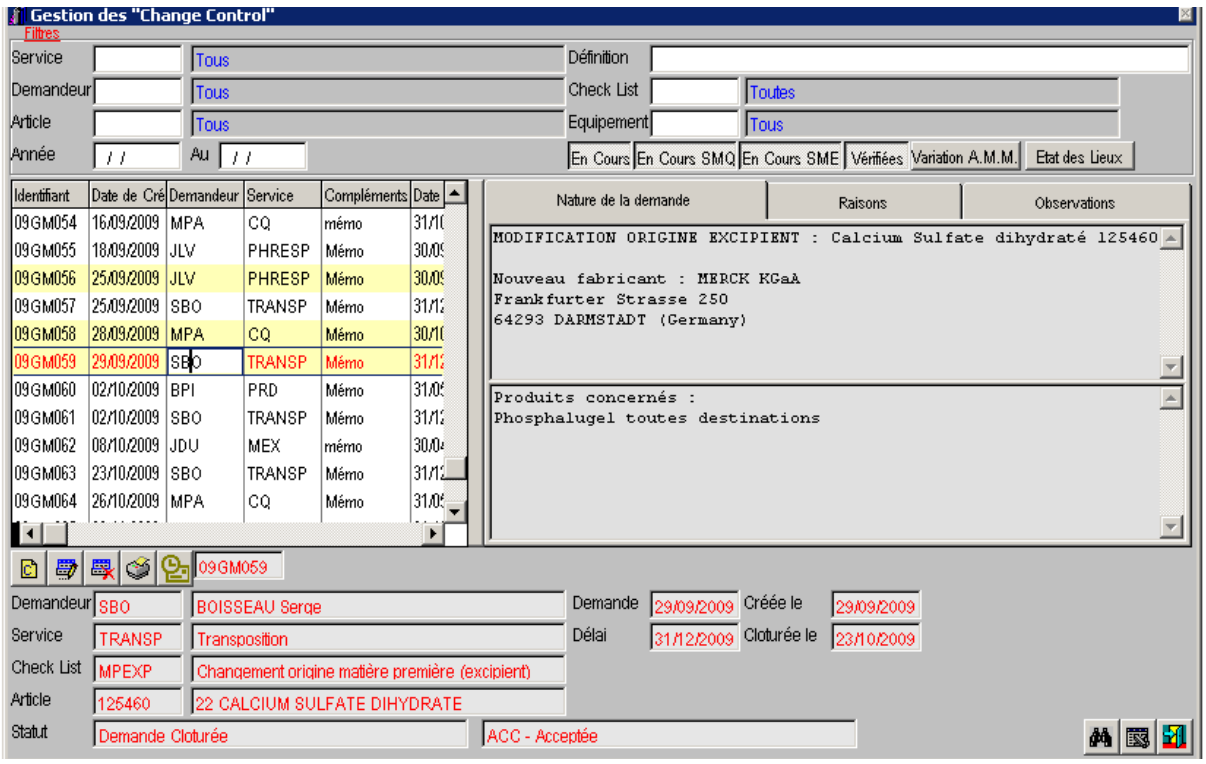


Figure 13 : Fenêtre de consultation des Change Control

- L'extraction de données concernant les Change Control : il est possible d'extraire les Change Control selon plusieurs critères de tri (date, Change Control clôturés/toujours en attente, check-list...). Le résultat de l'extraction est un fichier Excel (Annexe 1).

Les étapes de gestion des demandes au niveau du logiciel sont les suivantes :

1. Création et enregistrement de la demande (Figure 14) : les renseignements suivants doivent être complétés :
    - En choisissant parmi une liste : Le demandeur et le service auquel il appartient, le type de demande (choix d'une check-list, voir le paragraphe II.4.3.4 de cette partie), l'article ou l'équipement concerné (facultatif)
    - En inscrivant les renseignements dans les onglets : la nature de la demande, la raison et des observations complémentaires.

    Le logiciel attribue à l'enregistrement l'identifiant de la demande.

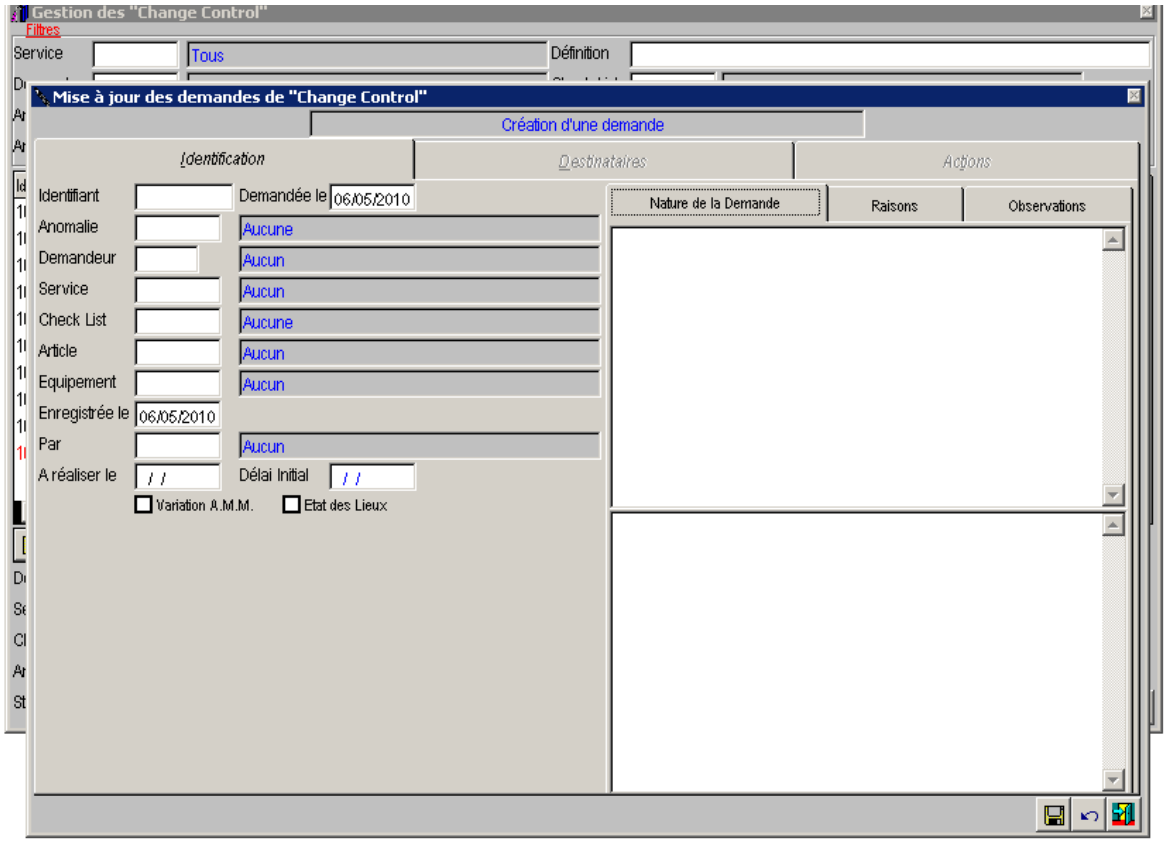


Figure 14 : Fenêtre de création d'un nouveau Change Control

2. Détermination des destinataires. Tous les membres du comité Change Control sont listés. Cette liste peut être modifiée.

3. Enregistrement du plan d'action (Figure 15) : le dernier onglet « action » est utilisé à l'enregistrement du plan d'action. Les items (paragraphe II.4.3.3 de cette partie) associés à la check-list choisie (paragraphe II.4.3.4 de cette partie) sont listés. Lors de l'enregistrement d'une action, l'encadré du haut contient le descriptif de l'action à réaliser, l'encadré du bas est utilisé pour l'enregistrement du suivi des actions.

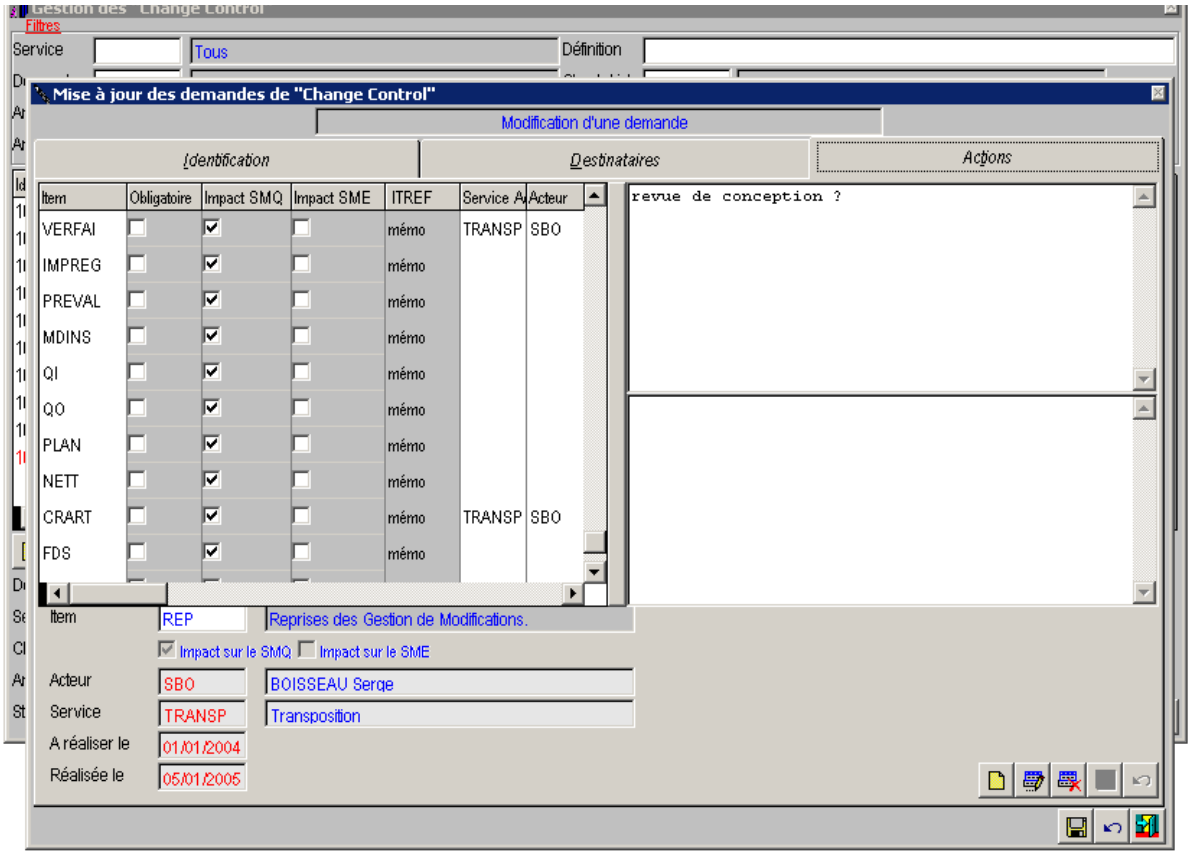


Figure 15 : Onglet "Actions" de la fenêtre de création d'un Change Control

4. Finalisation de l'enregistrement : la date globale de réalisation est définie (date de réalisation de l'action la plus longue) et la demande enregistrée

5. Envoi de la demande : la demande est envoyée automatiquement par email à l'ensemble des destinataires.

6. Impression de la demande : la demande est imprimée, cela constitue la fiche de gestion des modifications (paragraphe II.4.4 de cette partie)

7. Mise à jour des actions : à tout moment, le plan d'action peut être mis à jour au niveau de l'onglet « actions » (Figure 15).

8. Clôture informatique de la demande : les responsables SME et SMQ rapportent l'évaluation de leurs parties en complétant les cases appropriées (Figure 16)

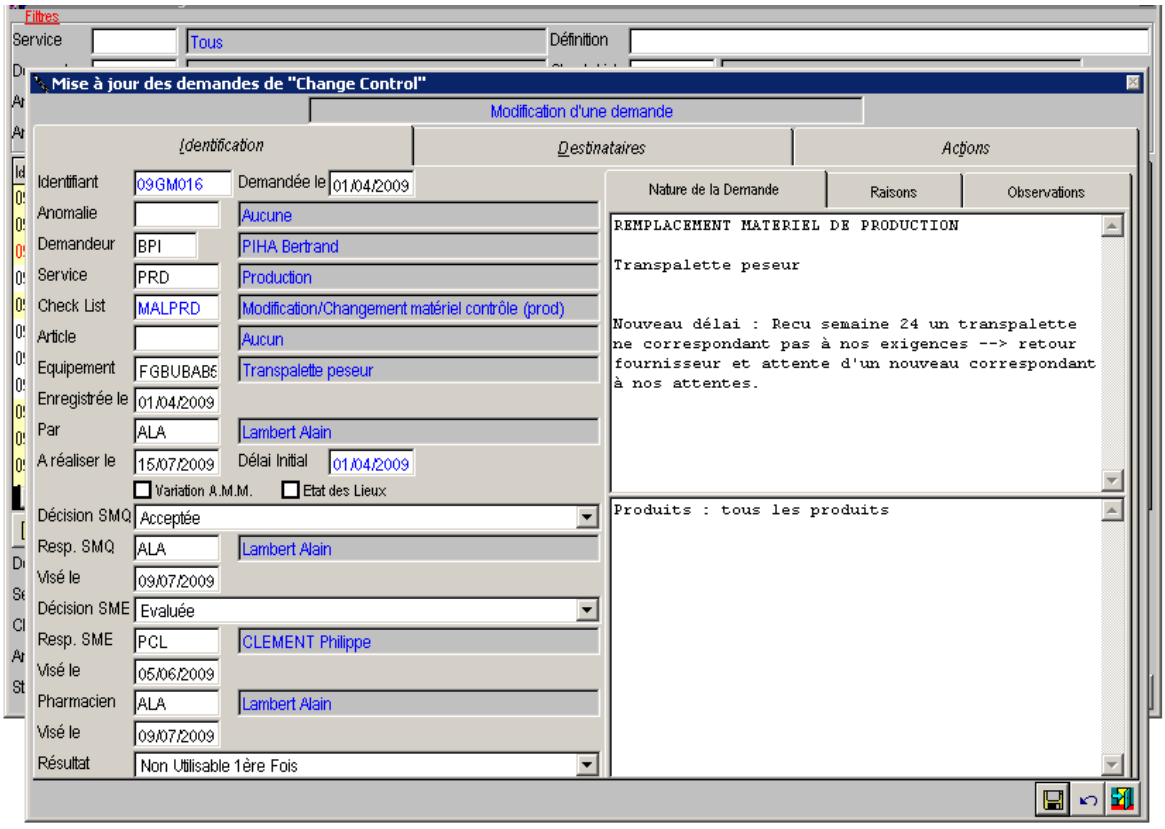


Figure 16 : Onglet "Identification" à la clôture d'un Change Control

II.4.3.3 La liste d'items

La liste d'items est la liste des actions qu'il est possible de mettre en place lors d'une modification.

A chaque item correspond une fiche de description qui définit :

- Le nom
- Le code correspondant
- Le système auquel il se rapporte
- Dans certains cas, une description pour expliquer à quoi il correspond, quand il doit être utilisé, etc.
- La date de création et le créateur

Au 15 mai 2010, il existe 85 items que l'on peut répartir par thèmes (Figure 17) : 12 items sur les 85 existants sont utilisés pour gérer l'aspect sécurité-environnement d'une modification. Parmi les actions utilisées pour maitriser l'impact qualité d'une modification, le plus grand nombre d'items concerne la gestion de la documentation liée à un changement (création, modification ou suppression de l'ensemble des documents existants sur le site).

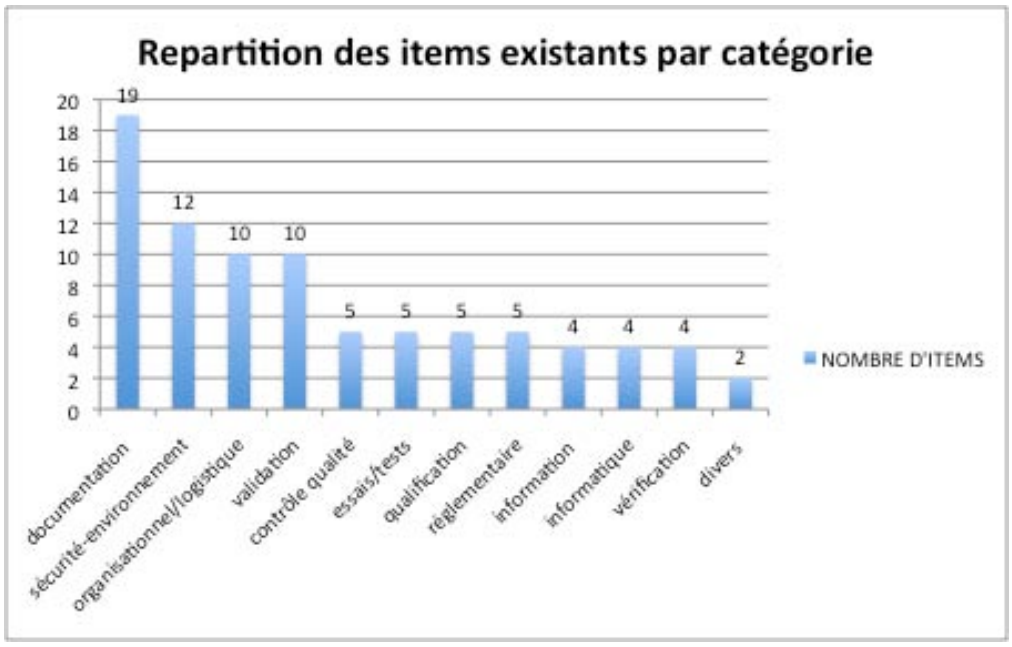


Figure 17 : Répartition des items existants par catégorie

II.4.3.4 Les check-lists

Pour les modifications les plus courantes, il a été définit une série de check-lists, à savoir une liste d'actions minimum à mettre en place. Lorsqu'une check-list est créée, les responsables de service sont interrogés pour définir les actions à mettre en place.

Il existe actuellement 41 check-lists. Seules 39 sont utilisées actuellement car les 2 check-lists « reprise des modifications » (Figure 18) ont été créées à l'origine pour enregistrer les demandes de modifications existantes à la création du logiciel. Pour les modifications peu courantes, une check-list « divers » peut être utilisée. Le plus grand nombre de check-lists concerne les changements de méthode qu'ils soient au niveau du procédé de fabrication ou du contrôle.

Figure 18 : Répartition des check-lists selon les 5M

II.4.3.5 Utilisateurs et niveaux d'accès

Toutes les personnes impliquées dans la gestion des modifications ont accès au logiciel. Cependant, différents niveaux d'accès sont définis en fonction du rôle que joue cette personne dans le processus de gestion des modifications. En ce qui concerne les Change Control, ces niveaux d'accès sont les suivants :

- Les personnes du service Assurance Qualité et Sécurité – Environnement ont accès à l'ensemble des onglets proposés par le logiciel
- Les responsables des autres services ont un simple accès de consultation : ils ne peuvent ni créer ni modifier d'information au niveau du logiciel.

II.4.4 La fiche de gestion des modifications

Une fiche de gestion des modifications est créée et imprimée lors de l'enregistrement de la demande de modification dans le logiciel de gestion (Annexe 2).

Elle se compose de 2 parties :

- La description de la demande (description et raison du changement, délai de réalisation souhaité, observation). Cette partie est signée à l'ouverture de la demande par tous les responsables de services concernés par le plan d'action puis à la clôture par le responsable Assurance Qualité et le Pharmacien Responsable.

- Le plan d'action présenté sous la forme d'un tableau qui comprend toutes les informations qui lui sont relatives

La partie sur le plan d'action peut être réimprimée et remplacée au fur à mesure que l'état d'avancement des actions est renseigné. Tant que la modification est en cours, la fiche est conservée au service Assurance Qualité. Une fois que la demande est clôturée, celle-ci est archivée.

Trois outils complémentaires sont donc utilisés dans la gestion des modifications.

III LE SUIVI DES CHANGE CONTROL EN COURS

Comme nous l'avons expliqué précédemment, aucune méthode de suivi des modifications en cours n'est préconisée dans la procédure de gestion des modifications. Voici la méthode que j'ai utilisée pour faire un bilan des Change Control en attente à une date définie.

III.1 Matériel

III.1.1 Extraction des Change Control en attente

Une extraction informatique des Change Control en cours au 05 mars 2010 est effectuée. La liste des Change Control est sous la forme d'un tableau Excel comme présenté dans

l'Annexe 3. 62 modifications figurent dans cette extraction et sont en cours de réalisation.

III.1.2 Les fiches de gestion des modifications

Les fiches de gestion des modifications en cours de réalisation sont conservées au Service Assurance Qualité. A ces fiches de modifications sont joints les autres documents associés à la demande (e-mail de demande, documents envoyés par le fournisseur, échange d'e-mails concernant la modification, etc.). Ces documents permettent d'établir un historique de la modification et d'apporter des éléments de réponse au retard pris pour certaines actions.

III.2 Méthode

III.2.1 Analyse des demandes en attente

III.2.1.1 Tri des change control en cours/en retard

Sur les 62 Change Control en cours le 05 mars 2010, 46 Change Control sont en retard de réalisation par rapport aux délais de réalisation initialement prévu.

Compte tenu du nombre de Change Control à traiter, la priorité est donc donnée au suivi des Change Control en retard de réalisation. Les Change Control en cours, dont le délai de réalisation n'est pas dépassé, sont supprimés de la liste.

III.2.1.1 Tri des items par service et élaboration d'un tableau de synthèse

Un tableau de synthèse est élaboré afin de lister les services qui ont des actions à réaliser : Le tableau est complété à partir de l'extraction des Change Control en cours afin de déterminer quels sont les services qui ont des actions en cours de réalisation.

Un deuxième tableau est élaboré pour chaque service en recoupant les informations du premier tableau et de l'extraction : il reprend les Change Control concernant le service et contient un résumé de l'action qui doit être réalisée.

III.2.2 Demande de bilan par service

Un point est réalisé avec chaque service au travers :

- d'un e-mail pour les services pour lesquels le nombre d'actions est faible : le tableau de synthèse de leur service est envoyé en pièce jointe.

- d'une réunion avec les responsables des services pour lesquels le nombre d'actions était supérieur ou les actions demandées plus techniques.

- directement avec les personnes qui s'occupent de l'action pour Service Assurance Qualité car j'étais intégrée à ce service

III.2.3 Synthèse des informations obtenues

En regroupant les informations des actions d'une même modification, un bilan général par Change Control est réalisé. Pour chaque Change Control, 3 conclusions sont possibles :

- en attente : toutes les actions ne sont pas encore réalisées, un nouveau délai de réalisation est fixé
- à clôturer : toutes les actions sont réalisées
- à annuler : La majorité des Change Control à annuler sont des Change Control qui n'ont pas reçu l'accord client obligatoire pour leur mise en place.

Ces conclusions sont reportées dans le tableau bilan qui reprend pour chaque Change Control les informations nécessaires au suivi de la demande de modification. Pour les Change Control qui sont toujours en cours, les services ayant encore des actions à réaliser sont listés et un nouveau délai de réalisation est fixé si nécessaire.

III.2.4 Mise à jour des fiches de modifications

Chacune des fiches de modifications est mise à jour informatiquement. Le plan d'action à jour est imprimé et remplacé.

III.3 Résultats

III.3.1 Tableau de synthèse

Les informations suivantes sont reportées dans le tableau de synthèse (Annexe 4) pour les 62 Change Control :

- L'année de demande
- La référence et la nature de la modification
- Les commentaires déjà inscrits dans la modification, ce qui permet de savoir si un bilan avait été réalisé précédemment
- La date de clôture initiale
- L'ensemble des services

Sur les 46 Change Control traités, 8 services ont des actions en cours. On réalise donc 8 tableaux de suivi (Annexe 5).

Compte tenu du nombre de modifications concernant chaque service, les Services Techniques, Production et Magasin Réception sont contactés par email et une réunion est organisée avec les responsables des services Transposition et Méthodes, Contrôle Qualité et Service Client

III.3.2 Bilan par action

Les réponses apportées par action sont de 2 sortes :

- l'action a été réalisée : l'action peut être clôturée en donnant les références des documents rédigés ou modifiés si nécessaire
- l'action est toujours en cours : elle est maintenue en l'état en donnant la justification du retard pris et le nouveau délai de réalisation souhaité

Sur les 186 actions ouvertes, plus de la moitié des actions ont été soit clôturées soit annulées. (Figure 19)

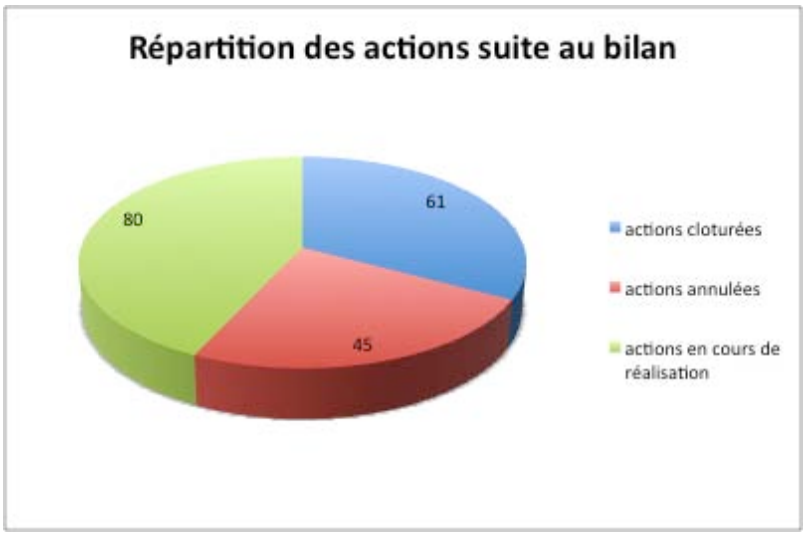


Figure 19 : Bilan des actions des Change Control en retard en mars 2010

III.3.3 Tableau bilan des modifications en attente

Le classeur Excel bilan des Change Control en retard (Annexe 6) comporte 5 feuilles :

- Une feuille listant l'ensemble des modifications et leurs conclusions
- les feuilles regroupant les modifications par conclusion

Sur les 46 Change Control :

- 32 sont toujours en cours dont 5 sont en attente d'une décision du client, 5 pour lesquels le bilan doit être complété, 2 pour lesquels une proposition d'annulation a été formulée
- 14 sont à clôturer car toutes les actions ont été réalisées

Ce tableau est envoyé par e-mail aux responsables de service pour les informer du bilan.

III.4 Conclusions tirées lors de la réalisation du bilan

Ce travail de suivi de 46 Change Control a duré 2 mois. Cette expérience a permis de mettre en évidence les difficultés qu'il existe à suivre l'avancement des Change Control.

III.4.1 Mauvaise circulation de l'information

En faisant le point avec les différents services, le constat est le suivant :

- Pour les Change Control à clôturer, les actions étaient réalisées mais l'information n'était pas remontée jusqu'au responsable Assurance Qualité.

- Dans certains cas, au sein d'un service, la personne qui doit réaliser l'action n'est pas au courant qu'elle doit la réaliser : Seuls les responsables de service sont avertis de l'ouverture d'un Change Control. Les autres personnes n'ont pas accès directement à l'information.

III.4.2 Difficultés techniques

D'autre part, ce bilan a mis en avant 2 principales difficultés techniques à la réalisation du suivi des Change Control :

- Dans le logiciel de gestion des Change Control, le tri par identifiant n'a pas été intégré : on ne peut donc pas appeler un Change Control par sa référence et réaliser l'extraction uniquement pour ce changement. L'extraction se fait sur une période donnée

- Que ce soit dans le logiciel ou une fois l'extraction informatique effectuée, on ne peut pas directement trier les actions par service. Un service ne peut donc pas consulter facilement ce qu'il lui reste à faire et les services Assurance Qualité et Sécurité-Environnement ne peuvent pas facilement relancer les services en envoyant uniquement les Change Control qui les concernent.

L'accumulation de ces détails ne permet pas un suivi aisé des modifications. Le temps nécessaire au suivi des Change Control ne peut pas facilement s'inscrire dans une activité de routine.

IV Conclusion

Le logiciel utilisé pour la gestion des modifications est un avantage certain dans la gestion des modifications. D'une part, l'utilisation en routine de ce logiciel a été validée : pour la partie Change Control, l'ensemble des tests listés ci-dessous ont été réalisés :

- Création/modification/suppression des items
- Création/modification/suppression des check lists

- Création d'un change control
- Enregistrement des actions
- Clôture d'un change control
- Gestion des accès

Ils ont permis de s'assurer que le logiciel fonctionne en routine correctement. C'est donc un outil fiable.

D'autre part, les Change Control sont facilement accessibles pour l'ensemble des services. C'est un outil de gestion intéressant puisqu'il permet de consulter l'historique des Change Control en les classant selon différents critères (check-lists, mots clés, date etc.).

Un autre aspect intéressant est la maniabilité de l'outil informatique : des items ou des check-lists peuvent être créés selon les besoins et en fonction de l'évolution de l'entreprise.

Le système de gestion des modifications dans l'entreprise X est donc parfaitement formalisé et structuré à la fois au travers du logiciel mais également de la procédure et de la fiche de gestion des modifications. Les fondamentaux de la gestion des modifications sont déjà ancrés dans l'entreprise.

Cependant, l'utilisation du logiciel par l'entreprise X pendant quelques années a mis en évidence quelques points faibles, comme par exemple les difficultés d'utilisation du logiciel décrits dans cette partie. Dans un souci d'amélioration continue, un travail sur le système de gestion est effectué. Ce travail est présenté dans la quatrième partie de ce mémoire.

PARTIE 4 : AMELIORATION DU SYSTEME DE GESTION DES MODIFICATIONS

I MATERIEL

I.1 Expérience acquise au cours de la gestion des Change Control

I.1.1 Expérience du Responsable Assurance Qualité

Le travail d'amélioration du système de gestion des modifications se base sur les constats effectués initialement par le Responsable Assurance Qualité qui a proposé ce travail d'amélioration du système de gestion de la qualité. L'objectif est de faciliter la gestion des modifications au sein de l'entreprise.

I.1.2 Expérience personnelle

Au cours des six premiers mois de travail, j'ai d'une part réalisé le suivi des modifications en cours (voir paragraphe III de la partie 3) et j'ai, d'autre part, traité 27 demandes de Change Control avec l'aide du responsable Assurance Qualité selon la procédure de gestion des modifications définie dans la partie II.

Les 27 Change Control ouverts se répartissent de la façon suivante :

- 10 concernent une modification au niveau d'un procédé de fabrication (Modification d'un procédé ou transfert dans un nouvel atelier de fabrication, transfert d'un nouveau produit fini, essai de faisabilité et développement d'un nouveau produit, arrêt de production d'une spécialité)
- 4 concernent une modification au niveau du contrôle des matières (Changement d'une méthode ou de matériel d'analyse)
- 2 concernent un changement d'origine de matières n'entrant pas directement dans la composition du produit fini (consommables de production, désinfectants des installations)
- 7 concernent les matières utilisées pour la production de produits finis (Changement d'un article de conditionnement, de l'origine d'une matière première)
- 2 concernent la modification d'une installation ou des locaux
- 2 ne correspondent pas aux check-lists existantes et sont ouverts sous la catégorie « divers ».

La diversité des Change Control ouverts permet d'avoir un bon aperçu du domaine d'application des Change Control et du panel d'actions qui peuvent être demandées.

La connaissance du système de gestion actuel et du fonctionnement de l'entreprise est la base du travail d'amélioration.

I.2 Support documentaire

La mise en place de ce nouveau système de gestion a pour point de départ les éléments suivants

I.2.1 Modèle d'une autre activité de gestion de la qualité

Les documents existants dans l'entreprise ont servi de modèle et de base pour la création de nouveaux documents. Le système de gestion des actions correctives, par exemple, est une des autres activités du service Assurance Qualité en interface avec l'ensemble des services. Il faut là aussi assurer le suivi d'actions mises en place suite à des anomalies ou des audits par exemple. Cette activité, également gérée grâce au logiciel de gestion de la qualité, est parfaitement intégrée à la routine. C'est donc un système viable au sein de l'entreprise qui peut servir de référence la présente étude.

I.2.2 Références bibliographiques sur la gestion des modifications au sein d'entreprises pharmaceutiques

Au delà des textes règlementaires, il est utile de réaliser une étude bibliographique portant sur la gestion des modifications dans l'industrie pharmaceutique (8) (16) (27). Cette étude donne un point de départ à notre réflexion concernant les améliorations qui pourraient être apportées au système actuel de gestion.

I.3 Le logiciel de gestion

La particularité de l'entreprise X est d'avoir développé un logiciel de gestion spécifique à qualité comme nous l'avons expliqué dans le paragraphe II.4.3 de cette partie. C'est une véritable base de données puisqu'il contient :

- La liste des items
- La liste des check-lists

- L'historique des Change Control

Ces données sont analysées pour mettre en exergue les points forts et les points faibles du système existant.

II METHODE

II.1 Analyse des références bibliographiques

En étudiant les systèmes de gestion décrits par les références bibliographiques (8) (16) (27), on identifie 2 points communs qui concernent l'organisation du système et les outils utilisés :

- Le schéma organisationnel est le même : demande de modification / évaluation de la demande / mise en place d'un plan d'action / réalisation et suivi du plan d'action / évaluation finale et autorisation de la modification. L'entreprise X ayant déjà adopté une organisation similaire pour la maîtrise des changements, ce point ne sera pas l'objet de modifications.

- les modifications sont gérées à partir de formulaires de demande et de suivi des modifications.

Ces formulaires se composent de 3 parties :

- La première partie concerne la demande de modification, elle est complétée par le demandeur.

- La deuxième partie est dédiée à l'analyse de la demande et à la définition du plan d'action. Cette partie est complétée par un comité réunissant les membres décideurs et les experts.

- La troisième partie concerne l'approbation finale du changement

Le formulaire est un outil qui présente les avantages suivants :

- Il s'adapte au fonctionnement de l'entreprise
- Il garantit la traçabilité

- Il est facile d'utilisation

La connaissance de ces systèmes de gestion apporte des éléments de réponse aux problèmes soulevés dans la suite de ce travail. En adaptant ce concept à l'organisation et aux besoins de l'entreprise, une série de documents est mise au point.

II.2 Exploitation des données actuelles de gestion des modifications

II.2.1 Identification des points faibles du système

Le retour d'expérience du responsable Assurance Qualité et le mien concernant la gestion des modifications permettent de lister les difficultés rencontrées et d'identifier les points faibles du système. 3 points sont évoqués lors d'une réunion bilan :

- La difficulté à ouvrir le Change Control à partir des informations contenues dans la demande
- Le manque d'expérience pour la proposition d'un plan d'action adapté en termes d'actions et de délais.
- L'absence d'outils adaptés au suivi des modifications

Afin d'objectiver ces impressions, une analyse des données disponibles concernant les modifications est réalisée.

II.2.2 Analyse du contenu des demandes

Un des points essentiels de la gestion de la modification est la demande. C'est à partir des informations contenues dans la demande que sont évalués les impacts de la modification et qu'est établi le plan d'action.

Pour les 27 actions que j'ai eu l'occasion de traiter, on relève la présence ou non des éléments essentiels à l'évaluation de la demande, à savoir :

- Les informations à entrer dans le logiciel à l'enregistrement de la demande
- Les informations qui sont utilisées dans l'évaluation de la demande dans les références bibliographiques citées précédemment

L'analyse de chaque demande est reportée dans un tableau Excel. Cela permet de déterminer :

- Le nombre de demandes complètes
- Les informations les plus fréquemment données
- Les informations qui sont systématiquement oubliées

II.2.3 Concernant la détermination du plan d'action

L'analyse des données concernant la mise au point des plans d'action part du constat suivant : la détermination du plan d'action est chronophage. Nous souhaitons donc déterminer pourquoi en analysant le fonctionnement actuel.

II.2.3.1 Analyse du contenu des check-lists

Les check-lists listent les actions à mettre en place pour un type de modification donné. Ces check-lists peuvent être modifiées au cas par cas en ajoutant ou en supprimant des items afin d'adapter le plan d'action à la modification.

En comparant, pour chaque type de modification, le nombre d'actions contenues dans la check-list vierge et le nombre d'actions des plans d'actions retenus définitivement, on peut savoir si ces check-lists sont fréquemment modifiées. Le travail est effectué sur les Change Control ouverts entre le 01/01/2008 et le 30/06/2010.

L'objectif de ce travail est de déterminer si les check-lists sont adaptées à la situation actuelle.

II.2.3.2 Bilan des items existants

Pour chaque item on détermine dans un tableau Excel :

- Si l'item est compréhensible à la lecture du titre et de la définition associée
- La pertinence de l'item : l'item est-il utilisé ? l'item est-il attribué par défaut au bon système de management ? l'item est-t-il similaire à d'autres items ?

Les améliorations à faire reposent sur les points faibles identifiés, ce sont les solutions apportées en vue d'améliorer le système de maîtrise des changements.

II.3 Création de nouveaux documents à utiliser dans la gestion des modifications

II.3.1 Modélisation d'une nouvelle organisation de gestion des modifications

Afin de déterminer dans quel cas et comment de nouveaux documents pourraient être utilisés dans l'entreprise, on schématise l'organisation actuelle en y faisant figurer ses points faibles.

Une réponse est apportée à chaque point faible à partir de l'analyse bibliographique et de l'organisation de l'entreprise.

II.3.2 Mise au point d'une fiche de demande d'ouverture de Change Control

Une fiche de demande de changement est créée dans le but d'obtenir des demandes de Change Control complètes, contenant l'ensemble des informations nécessaires.

L'élaboration de ce document repose sur les étapes suivantes :

- Définir un modèle pour la mise en forme de la fiche de demande afin qu'elle soit facile d'utilisation : Ce modèle, qui se base sur les documents existants, est la première page de la fiche de modifications actuelle complétée automatiquement à l'enregistrement informatique de la modification.

- Déterminer alors les rubriques à faire apparaître à partir de ce qui est demandé informatiquement et des modèles de formulaires à disposition (8) (16).

- Rédiger et mettre en forme la fiche de demande

II.3.3 Mise au point d'un questionnaire d'évaluation de la demande

Un questionnaire d'évaluation est rédigé afin de collecter l'avis de tous les responsables de service pour déterminer le plan d'action à mettre en place lors de l'ouverture d'un nouveau Change Control.

L'élaboration du questionnaire repose sur les étapes suivantes :

- Lister pour chaque service les actions pour lesquelles il est responsable de la demande. Pour cela, à partir du bilan effectué par item (paragraphe II.2.3.2 de cette partie), sont définis :
  - Le service qui réalise l'action et celui qui est responsable de la demande de l'action : la demande d'échantillon est réalisée par le service Achat ou le service Client sur demande des services Transposition, Méthodes ou Contrôle Qualité
  - Les documents associés à l'item (la fiche d'agrément fournisseur par exemple pour l'item « agrément fournisseur ») et qui seront demandés pour clôturer l'action
  - S'il est nécessaire d'ajouter un commentaire, préciser dans quelles circonstances l'item est utilisé

- Regrouper les items sous le même nom afin de limiter le nombre d'items dans le formulaire :
  - lorsqu'il existe un item création et modification : un seul item création/modification est suffisant (création et modification d'une note article par exemple).
  - lorsqu'un item est décliné pour toutes les applications possibles. Concernant la rédaction de documents par exemple, il existe des items différents pour la rédaction de documents de conditionnement, de documents de contrôle, de documents de fabrication, d'instruction de conditionnement et enfin, de procédure. Un item « chapeau » est alors utilisé : création/modification de documents

- Définir, comme pour la fiche de demande de modifications, les rubriques à faire apparaître sur le questionnaire (8) (16).

- Faire valider le questionnaire par les responsables de service.

Le travail réalisé a un double objectif : créer un formulaire facile d'utilisation et faciliter l'utilisation des items au niveau du logiciel.

II.4 Mise au point d'un système de suivi des Change Control en cours

Concernant la mise en place du nouveau système de suivi des Change Control, l'objectif est de faciliter la circulation de l'information autour des Change Control.

II.4.1 Modélisation du nouveau système de suivi des modifications

La mise au point d'un nouveau système de suivi a pour objectif de permettre le suivi des actions en cours par les responsables de service et de faciliter le suivi des actions par les responsables des services Sécurité et Environnement et Assurance Qualité. Le nouveau système doit leur permettre de faire un bilan rapide de ce qu'il reste à faire pour chaque modification.

La modélisation du nouveau système de suivi consiste à :

- étudier les systèmes existants dans l'entreprise ayant des fonctions similaires afin de mettre en place un système qui s'intègre parfaitement dans la vie de l'entreprise
- proposer un nouveau système de suivi pour mettre en avant les modifications à apporter au système existant
- planifier les changements à opérer par ordre chronologique en définissant les acteurs.

II.4.2 Formulation des modifications à apporter au logiciel de gestion

La mise en place du nouveau système de suivi de Change Control nécessite, comme nous l'expliquerons dans la partie résultat, des modifications du logiciel informatique de gestion.

On liste donc toutes les modifications que l'on souhaite voir apportées au logiciel en ce qui concerne le suivi des modifications en cours. C'est aussi l'occasion de lister toutes les modifications mineures qui peuvent par ailleurs être apportées. Ces modifications mineures sont des modifications proposées pour faciliter l'utilisation du logiciel en routine.

Ces modifications ou besoins sont ensuite formulés dans un cahier des charges à l'intention du service informatique. Ce cahier des charges est rédigé en s'aidant de la procédure DI GN 05 025/00 « procédure générale de demande de travaux informatiques ».

II.5 Mise en place du nouveau système de maitrise des changements

La mise en place de la nouvelle organisation dans l'entreprise est progressive. Les différentes étapes sont décrites dans la partie suivante.

II.5.1 Présentation des nouveaux documents

Le nouveau système de gestion est présenté aux différents responsables au cours d'une réunion. Cette réunion a pour objectif de sensibiliser à nouveau les responsables de service à la gestion des modifications et de les familiariser avec l'utilisation des nouveaux documents.

II.5.2 Mise à jour de la procédure

La modification de la gestion des modifications nécessite la mise à jour de la procédure AQ GN 01 093 « Procédure générale de gestion des modifications (Change Control)».

La modification de la procédure se base sur les étapes suivantes :

- Modification de la procédure en intégrant les changements que l'on souhaite apporter.
- Relecture et correction de la procédure par l'ensemble des signataires de la procédure
- Approbation de la nouvelle version de la procédure par le responsable Assurance Qualité
- Diffusion dans les services destinataires de la nouvelle version de la procédure et rapatriement de la version précédente.

III RESULTATS : LES AMELIORATIONS APPORTEES AU SYSTEME DE CHANGE CONTROL

III.1 Concernant l'identification des points faibles du système

III.1.1 Bilan du contenu des demandes de modifications

L'analyse des 27 modifications (Annexe 7) que j'ai traitées permet de mettre en avant les résultats suivants.

III.1.1.1 Niveau de conformité des demandes

9 critères sont jugés indispensables à une bonne évaluation de la demande de modification :

1. Nom du demandeur/service demandeur
2. Description de la situation actuelle
3. Délai de réalisation souhaité
4. Nature de la demande de modification
5. Raison de la demande de modification
6. Situation future
7. Equipements, produits, clients concernés par la demande de modification
8. Codes articles, références des documents cités dans la demande
9. Action à mettre en place au niveau du service demandeur

Sur 27 demandes, aucune ne contient les 9 critères retenus. Seulement 4 demandes sont considérées comme complètes (sur 9 critères, au moins 7 sont recensés dans l'e-mail de demande), 22 demandes sont partiellement complètes (entre 4 et 6 critères sont recensés), et 1 demande est incomplète (aucune information de l'e-mail n'est exploitable pour ouvrir un change control sans demander des précisions au demandeur).

Pour l'ensemble des demandes, il a fallu recontacter le demandeur afin de regrouper l'ensemble des informations et de faire l'évaluation. Cela représente une perte de temps à la fois pour le service demandeur, qui voit sa demande traitée dans un délai plus long et pour le service Assurance Qualité qui est dépendant de la disponibilité du service demandeur pour l'ouverture du Change Control.

III.1.1.2 Nature des informations manquantes

Les informations manquantes dans les demandes de modifications sont souvent les mêmes (Figure 20). 2 critères sont systématiquement renseignés : le nom du demandeur et du service demandeur (100%) et la nature de la demande (96,3%) et 4 critères sont cités fréquemment : les équipements et produits concernés (81,5%), la description de la situation actuelle (66,7%) et la situation future (59,3%). Les autres critères sont manquants dans plus de 40% des demandes et le délai de réalisation n'est explicite que dans 7,4% des cas, soit 2 demandes sur 27.

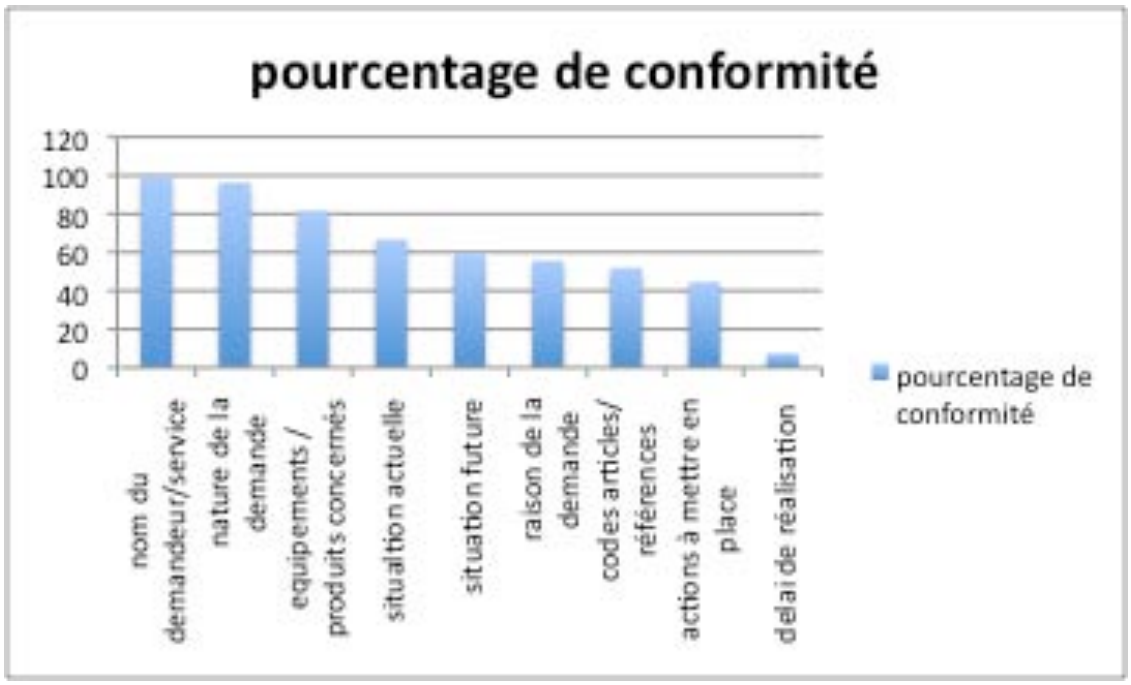


Figure 20 : Nature des informations présentes dans les demandes de modification

Les demandes sont donc, dans la majorité des cas, incomplètes et trop succinctes : la nature du changement est formulée en une ou deux phrases seulement. Des informations pourtant indispensables à l'ouverture du Change Control sont quasiment systématiquement oubliées. Le système de demande doit permettre d'obtenir toutes les informations essentielles la première fois que la demande est effectuée auprès du service Assurance Qualité afin de garantir une bonne évaluation de la demande.

III.1.2 Lors de la détermination du plan d'action

III.1.2.1 Analyse du fonctionnement actuel

L'analyse du fonctionnement actuel de la détermination du plan d'action permet de souligner deux points :

- Le responsable Assurance Qualité a uniquement les informations contenues dans la demande, dont l'avis du service demandeur, pour déterminer l'ensemble des actions à mettre en place. C'est lui qui propose un plan d'action pour l'ensemble des services. Le responsable doit fixer les actions et les délais de réalisation pour des services dont il ne maîtrise pas forcément le fonctionnement (procédures existantes qui seraient susceptibles d'être modifiées par exemple). Il faut alors se renseigner auprès de chaque service pour obtenir ces renseignements. L'exercice est d'autant plus difficile lorsque la personne a peu d'ancienneté dans l'entreprise.

- Le comité Change Control est averti par e-mail de la demande de Change Control, puis une fois que le plan d'action est défini pour approbation. La fiche de modification est alors déjà en signature et tous les responsables de service ayant des actions à réaliser ont été avertis par e-mail. Lorsqu'une action doit être modifiée, la fiche de modification doit être récupérée, modifiée et remise en signature. L'e-mail doit être annulé et un nouvel e-mail doit être envoyé. L'avis du Comité Change Control arrive donc trop tard dans le processus d'évaluation de la demande.

III.1.2.2 Bilan du contenu des check-lists

Le tableau d'analyse des check-lists est présenté en annexe (Annexe 8). Sur 178 plans d'action étudiés, la check-list initiale a été modifiée dans plus de la moitié des cas (Figure 21). Ces changements sont liés à l'évolution du fonctionnement de l'entreprise depuis la création de la check-list. Dans 27,5% des cas, des actions ont été ajoutées ce qui signifie que les check-lists ne sont pas exhaustives. Dans 38,2% des plans d'actions retenus, des actions appartenant à la check-list ne s'appliquaient pas au changement étudié et ont donc été effacées. Les check-lists rappellent les éléments essentiels à mettre en place lors d'un type de modification mais ne sont pas suffisantes à l'analyse d'une modification.

Figure 21 : Analyse du contenu de 178 plans d'action

III.1.2.3 Bilan des items existants

Le tableau qui récapitule les caractéristiques de chaque item du SMQ est présenté dans l'Annexe 9. Concernant les 85 items existants : 8 items dépendent du SME et 77 du SMQ. Ce sont ces derniers qui ont été revus :

- 30 items nécessitent d'être complétés par un commentaire pour faciliter leur utilisation
- 5 items sont à supprimer : 3 items sont des items qui sont en fait gérés par le SME et 2 items ne sont pas justifiés

Les difficultés rencontrées pour l'élaboration d'un plan d'action reposent à la fois sur un problème d'organisation et sur un problème logistique.
Cela présente 2 risques :

- Certaines actions peuvent être oubliées. La modification n'est pas entièrement maîtrisée.
- La formulation des actions et les délais fixés peuvent ne pas correspondre à la réalité. Ce qui, d'une part, rend le suivi difficile (comment vérifier la réalisation d'une action qui ne peut pas être réalisée en l 'état ?) et d'autre part, fausse les indicateurs de suivi basés sur la réalisation des actions dans les délais.

Concernant la détermination d'un plan d'action, le travail d'amélioration doit porter sur ces deux aspects afin d'obtenir des plans d'action exhaustifs et adaptés.

III.1.3 Lors du suivi des modifications

Les difficultés rencontrées lors du suivi des modifications sont détaillées dans le paragraphe III.4 de cette partie. Elles concernent :

- La mauvaise circulation de l'information autour des Change Control au sein des services ou entre services
- Les difficultés techniques liées à l'utilisation du logiciel de gestion de la qualité

III.2 Concernant la mise en place de nouveaux documents

III.2.1 Modélisation d'une nouvelle organisation

Les points clés à améliorer (Annexe 10) et les objectifs sont les suivants :

- Demande de changement : demande la plus complète possible
- Analyse de la demande et détermination du plan d'action : être le plus exhaustif et le plus réaliste possible pour les délais de réalisation
- Système de suivi : favoriser la remontée des informations auprès des responsables SME et SMQ

L'objectif est d'utiliser au mieux les connaissances et les compétences de chacun des acteurs intervenant dans la gestion des modifications. La nouvelle organisation proposée (Annexe 11) se base sur deux principes :

- Le demandeur connait les tenants et aboutissants de la modification qu'il soumet
- Les responsables de service sont les plus compétents pour définir les actions à réaliser par leurs services à réaliser et pour leur fixer un délai de réalisation. Dans le cas de la validation par exemple, le responsable de la transposition industrielle connait les conditions pour lesquelles une validation voir une revalidation est nécessaire.

Deux documents sont établis :

- Une fiche de demande de modification complétée par le demandeur

- Un formulaire d'évaluation de la demande complété par l'ensemble des responsables de service. Ce formulaire circule de service en service.

III.2.2 La fiche de demande de modification

La fiche de demande (Annexe 12) est créée en prenant pour modèle la première page de la fiche de gestion des modifications (Annexe 2). Cette fiche est complétée à la main par le demandeur qui la transmet au service Assurance Qualité pour enregistrement. Elle se décompose en deux parties :

- Partie à compléter par le demandeur contenant 5 rubriques : informations concernant le demandeur, nature de la demande, raison de la demande, délai de réalisation, produits concernés. Pour chaque rubrique à renseigner les détails exigés sont inscrits en en-tête.
- Partie à compléter par le responsable Assurance qualité qui détermine si la demande de changement doit être suivie ou non par Change Control.

Pour des raisons de traçabilité toutes les demandes seront enregistrées.

III.2.3 Le questionnaire d'analyse de la demande

III.2.3.1 Mise à jour de la liste des items

Concernant le travail effectué sur les items pour élaborer le formulaire, les résultats sont les suivants :

- les items ont été regroupés de façon à n'avoir que 44 items différents pour le questionnaire
- 6 items sont communs à tous les services

III.2.3.2 Formulaire d'analyse de la demande

Le formulaire d'analyse de la demande (Annexe 13) se compose de 16 pages. Il comporte 3 parties distinctes :

- Une page récapitulative de la demande de modification (complétée avant impression du formulaire)

- Une à 3 pages par service où sont listées les actions le concernant (items communs à tous les services et items spécifiques à un ou plusieurs services). Le

responsable du service indique si l'action est nécessaire ou non, justifie son choix et propose un délai de réalisation. Un cadre blanc permettant d'ajouter un commentaire est laissé en bas de chaque page.

- Une page à compléter par le responsable Assurance Qualité pour définir si le client doit être informé en amont du changement et si son accord est nécessaire. Le responsable AQ appose son visa une fois que le plan d'action est enregistré informatiquement.

Le formulaire circule de service en service afin d'être complété et visé par tous les responsables de service. Une fois complété, il est retourné au service Assurance Qualité pour relecture et enregistrement du plan d'action.

III.3 Concernant le nouveau système de suivi des modifications

III.3.1 Nouveau système de suivi de change Control

Le nouveau système proposé pour le suivi des Change Control en cours de réalisation est celui existant pour le suivi des actions correctives.

Le système de suivi est le suivant :

- lors de la création du plan d'action sur le logiciel, une fiche d'action conçue à partir du modèle de la fiche de demande d'action corrective (Annexe 14) est imprimée (Annexe 15).

- La demande est conservée dans le service qui la complète : le service responsable de l'action sait donc à chaque instant les actions qui sont en cours de réalisation. La feuille peut circuler dans le service en fonction de la personne qui réalise l'action.

- Une fois l'action réalisée, la fiche est retournée au service Assurance Qualité pour clôture : Les Changes Control sont mis à jour au fur et à mesure que les actions sont réalisées.

- Une liste des demandes d'action restant à clôturer est diffusée régulièrement et automatiquement aux différents services concernés. Cette liste est obtenue par extraction du logiciel.

La mise en place d'un tel système de gestion nécessite une modification du logiciel informatique.

III.3.2 Cahier des charges des modifications du logiciel informatique

Les modifications informatiques souhaitées sont formulées dans le cahier des charges (Annexe 16) dans 2 parties distinctes :

- Modification du système de suivi des Change Control
- Modifications annexes à apporter au logiciel de gestion des modifications

Le document présenté en annexe est un projet de cahier des charges qui doit être rediscuté avec l'ensemble du service Assurance Qualité avant soumission au service informatique.

III.3.3 Liste des changements à opérer après modification du logiciel de gestion

En fonction des solutions informatiques proposées par le service informatique, une série d'actions devra être mise en place afin d'intégrer cette modification au système de gestion actuelle. Les actions sont listées par ordre chronologique de réalisation :

- Evaluation et cotation de la demande par le Service Informatique
- Modification du logiciel informatique par le Service Informatique
- Modification des procédures impactées par la modification par le service Assurance Qualité :
    - Procédure AQ GN 01 093
    - Mode opératoire AQ MO 08 032 : « mode opératoire d'utilisation du formulaire d'action corrective/action corrective/remarque »
    - Mode opératoire AQ MO 06 024 : « mode opératoire d'enregistrement des gestions d'actions correctives, des actions préventives et des remarques et extraction des bilans »
- Validation du logiciel informatique modifié

III.4 Concernant la mise en place du nouveau système de gestion des modifications

Le système de gestion mis en place (Figure 22) dans un premier temps ne tient pas compte du système de suivi des modifications.

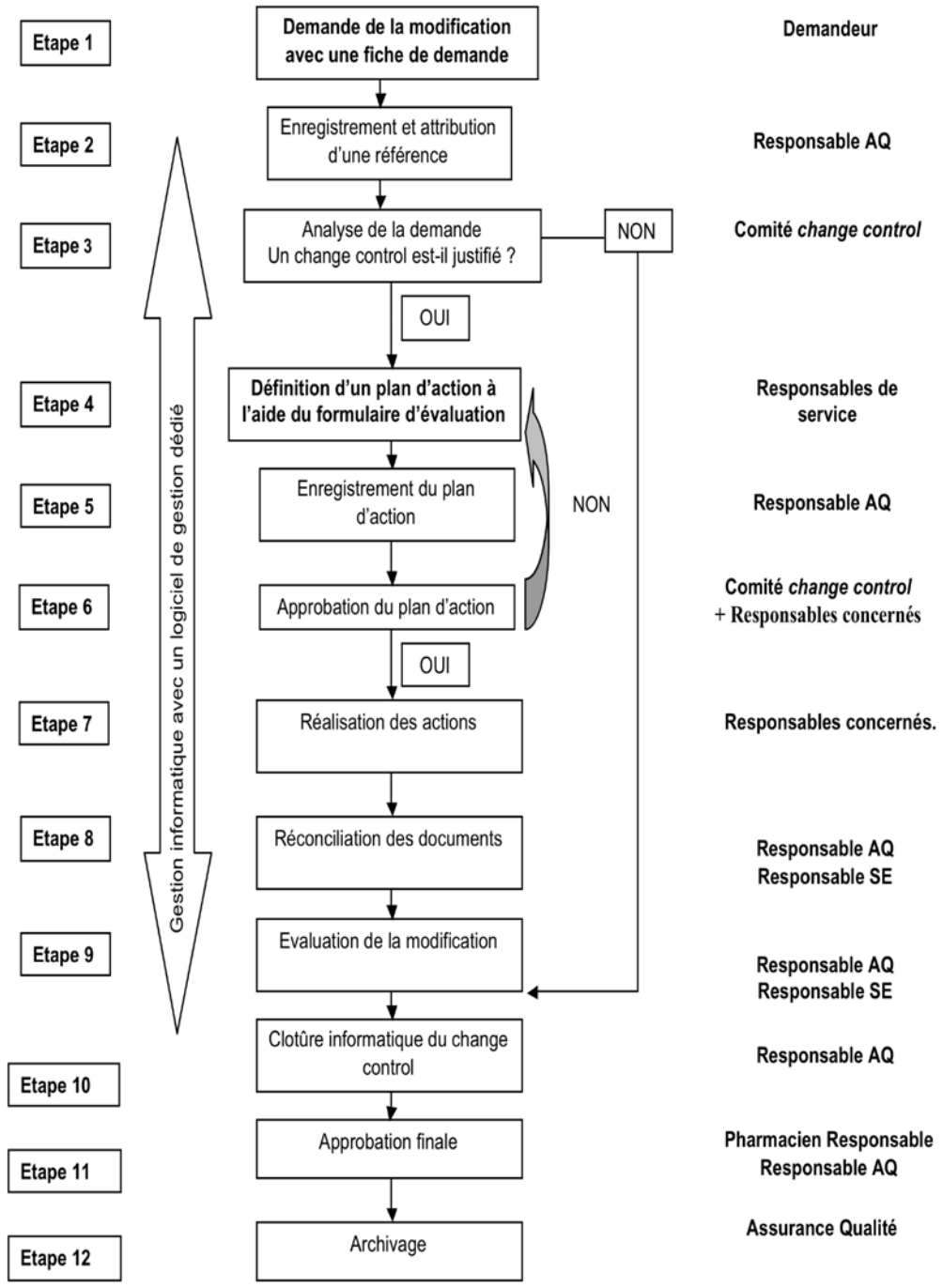


Figure 22 : Logigramme du nouveau système de modification mis en place immédiatement

III.4.1 Nouvelle version de la procédure de gestion

La procédure est modifiée pour être en adéquation avec le nouveau fonctionnement proposé (Annexe 17) :

- Modification des destinataires afin que tous les services reçoivent un exemplaire de la procédure
- Modification du logigramme et du mode opératoire de façon à intégrer les deux nouveaux documents
- Ajout des deux documents en annexe

III.4.2 Présentation du nouveau système

La nouvelle organisation est présentée au cours d'une réunion réunissant tous les responsables de service. Le support est utilisé est une présentation power point (Annexe 18).

Les points abordés sont les suivants :

- Rappel de la définition est du domaine d'application des Change Control
- Présentation de l'ancien système de gestion et des difficultés rencontrées
- Présentation du nouveau système de gestion et des nouveaux documents
- Présentation des changements qui sont encore à réaliser : la modification du système de suivi ne s'effectuera que dans un deuxième temps.

III.4.3 Bilan et perspectives

La méthode mise en place nécessite d'être suivie pendant un période test de 3 mois pour s'assurer qu'elle s'adapte au fonctionnement de l'entreprise. Les documents seront réévalués et mis à jour en fonction des résultats obtenus lors de leur utilisation en routine.

Les mises à jour des check-lists seront réalisées une fois que le questionnaire aura été utilisé au minimum 5 fois pour un même type de modification.

IV DISCUSSION

IV.1 Utilisation d'un formulaire d'évaluation d'analyse de la demande d'évaluation

L'objectif principal est, comme nous l'avons déjà souligné, d'utiliser au mieux les connaissances et les compétences de chacun dans l'évaluation d'une modification : qui mieux que le service concerné est capable d'évaluer l'impact d'un changement sur ses activités ? Si le formulaire d'analyse de demande de modification semblait être l'outil adapté à nos besoins, à savoir améliorer la détermination du plan d'action, plusieurs points concernant sa conception et son utilisation ont été discutés :

1. Comment construire le questionnaire ? Le système de gestion des modifications étant déjà particulièrement développé au sein de l'entreprise, le formulaire a été construit en s'appuyant sur ce système : la construction du formulaire s'appuie principalement sur la structure du logiciel de gestion. Il reprend les items existants. Les différents acteurs ne sont donc pas dépaysés : l'utilisation du formulaire n'en est que plus aisée et le changement plus facile à faire accepter.

2. Quels sont les destinataires du questionnaire ? dans le système de gestion initiale des modifications, seuls les membres du comité Change Control sont systématiquement sollicités lors d'une demande de modification. Les autres responsables des services signataires étaient désignés par le responsable Assurance Qualité lors de la détermination du plan d'action. En respectant ce schéma, le questionnaire aurait été diffusé uniquement aux responsables de services dont l'avis est considéré comme nécessaire par le responsable AQ. L'analyse serait donc biaisée. La diffusion à l'ensemble des services présente deux avantages : Elle permet de réunir l'avis de tous les services concernant une modification, et de les tenir informés des modifications en cours.

3. Comment remplir le questionnaire ? d'après l'étude bibliographique menée pour ce travail, les formulaires d'évaluation sont complétés dans la majorité des cas au cours d'une réunion réunissant les différents acteurs. Ce n'est pas cette solution qui a été retenue pour l'entreprise X. En effet, les acteurs sont dans le cas présents l'ensemble

des responsables de service de l'entreprise. Etant donné la taille de l'entreprise et son organisation, les responsables sont très sollicités et il serait difficile de tous les réunir régulièrement. Pour les services très peu concernés par la gestion des modifications, comme le service Finance par exemple, les réunions seraient donc une perte de temps considérable alors que remplir le questionnaire séparément ne prend que quelques minutes. D'autre part, pour l'évaluation de certains impacts demandant de consulter des documents, le responsable de service peut alors prendre disposer du temps nécessaire ce qui n'est pas le cas en réunion. Cela permet donc de ne pas reporter à plus tard l'évaluation des impacts.

Au delà de ces aspects, le formulaire et la fiche de demande présentent un intérêt particulier dans le cas de l'arrivée d'un nouveau responsable de service. Il est plus facile de compléter des documents pré-remplis que de rédiger par exemple un e-mail de demande de modification.

IV.2 Un système transitoire

Ce nouveau système de gestion doit permettre l'amélioration de la gestion des modifications sur deux aspects : la pertinence du plan d'action mis en place suite à une modification et le temps consacré à la gestion des modifications dans l'entreprise. Le nouveau système de gestion a été conçu pour répondre à ces objectifs le plus rapidement possible mais également pour répondre à un souhait à plus long terme. Ce souhait est d'utiliser au maximum l'informatique pour gérer les modifications au sein de l'entreprise : Chaque responsable de service complèterait le plan d'action sur le logiciel, plan d'action qui serait ensuite vérifié par les responsables Assurance Qualité et Sécurité Environnement. Les actions, une fois réalisées, seraient également renseignées par les responsables de service. Les responsables Assurance Qualité et Sécurité Environnement superviseraient l'ensemble. L'intérêt est de réduire au maximum l'émission de papier dans une démarche écologique et de soulager les services en termes de documents.

Pourquoi alors ne pas mettre au point directement ce système de gestion ? Le passage par l'étape du formulaire papier présente 3 avantages :

- Cela permet de familiariser l'ensemble des responsables de service avec la gestion des modifications. Jusqu'à présent leur implication dans le processus de gestion en lui même était réduite à la réalisation des actions.

- A moyen terme, la revue des formulaires complétés par type de modification sera utilisée pour mettre à jour les check-lists enregistrées afin qu'elles soient les plus adaptées possibles à la réalité.

- L'utilisation dans un premier temps des supports papiers permet de mettre en avant les avantages et les points faibles du nouveau système que l'on ne peut détecter qu'avec une utilisation répétée. Il sera alors plus facile de modifier un document qu'un logiciel.

L'expérience tirée de cette première phase d'évaluation permet de dessiner de façon précise le nouveau système informatique de gestion souhaité et de réaliser la modification majeure du logiciel avec le moins de risque d'erreur possible.

IV.3 Retour d'expérience

Le travail d'amélioration du système de gestion tel que celui de gestion des modifications est un travail qui est souvent confié à un stagiaire car il s'inscrit en dehors du travail quotidien effectué en entreprise et le personnel en poste ne pourrait le réaliser qu'au détriment de ses activités habituelles. J'ai moi même réalisé ce travail au cours d'un stage de six mois au sein du service Assurance Qualité de l'entreprise X. Quelles sont les avantages et inconvénients rencontrés pour la réalisation de ce travail ?

Comme je viens de le dire, l'avantage de réaliser ce travail au cours d'un stage est le temps que l'on peut consacrer à une telle mission. Le deuxième avantage est l'œil neuf que j'ai eu sur le système de gestion des modifications. Ne connaissant pas l'entreprise, j'étais dans la position d'un nouveau responsable, découvrant le système de gestion des modifications. Il est alors plus facile de mettre en évidence les points faibles du système comme par exemple la difficulté à comprendre les items proposés.

Cependant, pour réaliser ce travail, il faut accorder une grande partie du temps à comprendre le système actuel et le fonctionnement de l'entreprise. Le domaine d'application est vaste, il faut donc assimiler rapidement un grand nombre de notions. Toutefois, étant intégré au service Assurance qualité et ma mission de stage comprenant d'autres activités telles que la rédaction des RAQP, j'ai été amenée à travailler en relation directe avec les différents services, ce qui m'a permis d'avoir plus facilement une vision globale du fonctionnement du site et des interactions qui existent entre services. Cette première partie d'observation est longue mais cette étape est incontournable pour s'approprier le sujet et pour la réussite du projet. Cela laisse ensuite peu de temps pour mettre au point le nouveau système de gestion.

D'autre part, la deuxième difficulté est de faire comprendre l'importance des Change Control aux autres services. Les personnes travaillant dans une petite entreprise telle que celle citée en exemple dans ce travail sont polyvalentes et doivent gérer beaucoup de projets à la fois. La qualité est parfois pour eux synonyme d' « usine à gaz », les étouffant sous un nombre important de documents. Les changements du système de gestion des modifications doivent être apportés en se souciant de l'impact qu'aura le nouveau système pour l'ensemble des services. Il doit être accepté par la majorité des personnes pour fonctionner. C'est pour cela que le formulaire de l'analyse des demandes a été soumis à l'avis de l'ensemble des responsables de service et le nouveau système de gestion présenté au cours d'une réunion. Les documents mis en circulation (la fiche de demande et le formulaire d'analyse des demandes de modification) seront testés pendant quelques mois avant d'être définitivement validés.

CONCLUSION

La gestion des modifications est un outil de gestion double. Il s'inscrit d'une part dans une démarche de management de la qualité : l'évaluation de la modification et des impacts qu'elle peut avoir dans un premier temps et la mise en place d'un plan d'action adapté garantissent la qualité du produit fini. D'autre part, la gestion des modifications est un processus règlementaire : l'entreprise reste en permanence conforme aux exigences réglementaires vis à vis des autorités et dans le cadre de la sous-traitance vis à vis du client.

Si les éléments majeurs pour la gestion des modifications sont définis dans les Bonnes Pratiques de Fabrication, comme tout outil de la gestion de la qualité, le procédé doit être adapté à l'entreprise pour être efficace et performant. L'exemple d'un laboratoire pharmaceutique de production à façon illustre parfaitement ces propos. Les clés d'une gestion réussie sont une bonne circulation des informations relatives à la modification et l'implication du personnel à chaque étape du procédé.

Bibliographie

(1) Ministère de la santé, de la famille et des personnes handicapées. Code de la Santé Publique. Article L. 5124-1. Fabrication et distribution en gros.
www.legifrance.gouv.fr Consulté le 09/10/2010

(2) Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Répertoire des établissements pharmaceutiques.
http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/etapharm/scr_res.php Consulté le 09/10/2010

(3) Les entreprises du médicament (Leem). Les entreprises de l'industrie pharmaceutique.
http://www.leem.org/medicament/les-entreprises-de-l-industrie-pharmaceutique-394.htm. Consulté en ligne le 10/10/10

(4) Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Bonnes Pratiques de Fabrication. Novembre 2009. Bulletin officiel N°2009/9 bis.

(5) Ministère de la santé, de la famille et des personnes handicapées. Code de la Santé Publique. Article L. 5124-3. Fabrication et distribution en gros.
www.legifrance.gouv.fr Consulté le 09/10/2010

(6) Ministère de la santé, de la famille et des personnes handicapées. Code de la Santé Publique. Article L. 5121-13 et L.5124-14. Médicaments à usage humain : dispositions générales.
www.legifrance.gouv.fr Consulté le 09/10/2010

(7) Ministère de la santé, de la famille et des personnes handicapées. Code de la Santé Publique. Article L. 5121-5. Médicaments à usage humain : dispositions générales.
www.legifrance.gouv.fr Consulté le 09/10/2010

(8) Commission SFSTP, Laurençon Courneille F., Aktogu N., Detoc S., Foulon C., Happe E., Houdin S., Hourlier-Sailly I., Jeantet P., Lissilour E., Manso de Zuniga E., Tourette G.

"Maitrise des changements." *STP PHARMA PRATIQUES,* n°6, volume 13, 2003 Novembre/Décembre: 468-492

(9) Ministère de la santé, de la famille et des personnes handicapées. Code de la Santé Publique. Article R5121-42-2. Autorisation de mise sur le marché : Instructions et conditions de l'autorisation.
www.legifrance.gouv.fr Consulté le 09/10/2010

(10) Ministère de la santé, de la famille et des personnes handicapées. Code de la Santé Publique. Article R5121-37. Autorisation de mise sur le marché : Instructions et conditions de l'autorisation.
www.legifrance.gouv.fr Consulté le 09/10/2010

(11) Troubat C. "les modifications analytiques" *STP PHARMA PRATIQUES,* n°6, volume 13, 2003 Novembre/Décembre: 424-429

(12) Dal Molin S. "Les modifications liées aux matières premières et aux articles de conditionnement" *STP PHARMA PRATIQUES,* n°6, volume 13, 2003 Novembre/Décembre: 430-433

(13) "Manuel Qualité Environnement" *MQC 10 001/00,* Document interne, 26/03/2010 : 20

(14) Ministère de la santé, de la famille et des personnes handicapées. Code de la santé publique. Décret no 2005- 156 du 18 février 2005 relatif aux modifications d'autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique.
www.legifrance.gouv.fr Consulté le 10/10/2010

(15) Commission SFSTP, Davoust V., Bardot I, Bitsch V., Burguière M., Carles C., Foucroy N., Joly C., Le Breton A. et Rouvet E.. "Mise en application de la procédure sur la variations mineures (type 1)" *STP PHARMA PRATIQUES,* n°2, volume 16, 2006 Mars/Avril : 123-157

(16) EL HAIMER Siham, La maîtrise des changements dans un site de production pharmaceutique. Th : Pharmacie : Nancy 1 : 2008

(17) Ministère de la santé, de la famille et des personnes handicapées. Code de la Santé Publique. Article R. 5124-10-2. Fabrication et distribution en gros : Champ d'application et définitions
www.legifrance.gouv.fr Consulté le 09/10/2010

(18) CHASTEL Mathieu, La sous-traitance pharmaceutique en France, état des lieux et perspectives d'avenir. Th : Pharmacie : Nancy 1 : 2009

(19) Ministère de la santé, de la famille et des personnes handicapées. Code de la Santé Publique. Article L. 5124-47. Fabrication et distribution en gros : Dispositions communes aux entreprises, organismes et établissements pharmaceutiques
www.legifrance.gouv.fr Consulté le 09/10/2010

(20) Agence Française de Normalisation (AFNOR). Certification : panorama certification.
http://www.afnor.org/metiers/certification/panorama-certification Consulté le 11/11/2010

(21) AFNOR, NF EN ISO 9001 Système de management de la qualité, Novembre 2008.
Document interne

(22) AFNOR, NF EN ISO 14001 Système de management environnemental, Décembre 2004
Document interne

(23) AFNOR. Certification environnementale ISO 14 001, quelles performances réelles pour les entreprises ? Mai 2008
www.afnor.org Consulté le 11/11/2010

(24) AFNOR. Impact économique de la normalisation. Juin 2009. http://groupe.afnor.org/etude-impact-economique/appli.htm Consulté le 11/11/2010

(25) Dethier J.L., les enjeux des indicateurs, 2007, Société Française de l'Evaluation., 23 mars 2007, Bruxelles, Belgique

(26) AFNOR, EN ISO 9000, Systèmes de management de la qualité – principes essentiels et vocabulaire, Décembre 2000.
Document interne

(27) MARTIN M.E., Gestion des modifications, 2010, Présentation de l'activité du LFB, 12 janvier 2010

ANNEXES

ANNEXE 1 : PROCEDURE DE GESTION DES MODIFICATIONS DE L'ENTREPRISE X (13 PAGES) 128
ANNEXE 2 : EXEMPLE DE FICHE DE MODIFICATION (8 PAGES) 142
ANNEXE 3 : EXTRAIT DE L'EXTRACTION DES CHANGE CONTROL EN ATTENTE EN MARS 2010 (5 PAGES) 151
ANNEXE 4 : TABLEAU DE SYNTHESE DES CHANGE CONTROL EN RETARD (3 PAGES) 155
ANNEXE 5 : EXEMPLE DE TABLEAU DE SYNTHESE PAR SERVICE (1 PAGE) 159
ANNEXE 6 : TABLEAU BILAN FINAL DES CHANGE CONTROL EN ATTENTE EN MARS 2010 (9 PAGES) 161
ANNEXE 7 : TABLEAU D'ANALYSE DES 27 DEMANDES DE MODIFICATION (1 PAGE) 171
ANNEXE 8 : BILAN DU CONTENU DES CHECK-LISTS (5 PAGES) 173
ANNEXE 9 : BILAN DES ITEMS (5 PAGES) 179
ANNEXE 10 : IDENTIFICATION DES POINTS FAIBLES DU SYSTEME DE GESTION (1PAGE) 185
ANNEXE 11 : SCHEMA DE LA NOUVELLE ORGANISATION DE LA GESTION DES MODIFICATIONS (1 PAGE) 187
ANNEXE 12 : FICHE DE DEMANDE DES MODIFICATIONS (1 PAGE) 189
ANNEXE 13 : FORMULAIRE D'ANALYSE DE LA DEMANDE DE MOFIDICATION (16 PAGES) 206
ANNEXE 14 : FICHE DE DEMANDE D'ACTION CORRECTIVE (1 PAGE) 208
ANNEXE 15 : FICHE DE DEMANDE D'ACTION DE CHANGE CONTROL (1 PAGE) 210
ANNEXE 16 : CAHIER DES CHARGES (8 PAGES) 212
ANNEXE 17 : NOUVELLE VERSION DE LA PROCEDURE DE GESTION DES MODIFICATIONS (15 PAGES) 221
ANNEXE 18 : PRESENTATION DU NOUVEAU SYSTEME DE GESTION DES MODIFICATIONS (2 PAGES) 237

ANNEXE 1 : PROCEDURE DE GESTION DES MODIFICATIONS DE L'ENTREPRISE X

Référence : AQ GN 01 093/08	PROCEDURE GENERALE DE GESTION DES MODIFICATIONS (*CHANGE CONTROL*)	Page : 1/8
Date d'établissement : Mai 2010		Date de mise en application :

AQ GN 01 093/00 du 15/05/2002
Création

AQ GN 01 093/01 du 16/07/2002
Modification de la fiche de gestion des modifications - Suppression des annexes 2 et 3.

AQ GN 01 093/02 du 15/09/2003
Ajout d'une liste des impacts potentiels et de l'information du client dans le processus de gestion des modifications.
Modification de la fréquence des réunions.

AQ GN 01 093/03 du 20/04/2004
Ajout de la composition du comité de *change control*
Modification du § définitions
Modification de la fréquence des réunions.
Modification de l'annexe 1.

AQ GN 01 093/04 du 10/06/2005
Mise à jour de la procédure : amélioration de la traçabilité des *change control* refusés , mise à jour du logigramme.
Modification de l'annexe 1 (Fiche d'enregistrement *change control*).
Ajout de l'annexe 2 (Tableau de suivi des *change control*).
Modification de la liste des destinataires : rajout Service Client.

AQ GN 01 093/05 du 10/01/2006
Mise à jour de la procédure Modification de l'annexe 1 (Fiche d'enregistrement Change Control).
Ajout de l'annexe 2 (Tableau de suivi des change control).

AQ GN 01 093/06 du 07/12/2006
Modification des modalités et de la fréquence des réunions *change control*

AQ GN 01 093/07 du 16/01/2008
Précision sur la mise e place ou non de *change control* pour le changement des ADC
Modification des documents d'enregistrement et de suivi

AQ GN 01 093/08 du 12/05/2010
Ajout de la partie Sécurité Environnement de la gestion des modifications.
Mise à jour du mode opératoire.

Fonction	Nom	Date	Signature
Rédacteur			
Transposition / Méthodes / Magasin réception / Planning			
Contrôle Qualité			
Opérations / Services Techniques / Environnement/ Service Informatique			
Magasin expédition / Ressources Humaines			
Service client			
Direction / Achats / Affaires réglementaires			
Services Finances			
Production			
Approbateur			

1. OBJET

Cette procédure a pour objet d'établir la gestion formelle des changements impliqués dans les aspects :

- Qualité, sécurité, environnement et/ou réglementaires des composants et des produits,
- Des procédés ou équipements de production (fabrication, conditionnement et contrôle),
- Informatiques pouvant avoir une influence sur la qualité, la sécurité et l'environnement.

La gestion des changements à pour objet d'évaluer, de valider, l'impact sur tous les produits fabriqués par Pharmatis en vue d'assurer :

- La conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF),
- La conformité aux dossiers d'enregistrements,
- La conformité aux exigences des clients (cahiers des charges),
- La conformité à la norme ISO 9001 en vigueur sur le site.
- La conformité à la norme ISO 14001 en vigueur sur le site.

Cette procédure ne concerne pas les opérations de maintenance lorsqu'il s'agit de remplacement d'équipements à l'identique.

2. RESPONSABILITES

Chaque responsable de service est concerné par une demande de modification touchant son service et doit donc :

- Veiller à la mise en œuvre et au respect de l'application de la présente procédure,
- S'engager à ce que toute modification soit préalablement et formellement autorisée avant de mettre en œuvre le plan d'actions pour réaliser les modifications ;
- Attester qu'il a évalué (dans les limites de son domaine de compétences) les effets directs ou indirects de la modification sur la qualité, la sécurité et l'environnement.

3. DEFINITIONS

Modification : Toute modification prévue, permanente et planifiée couverte par l'un des domaines d'application (voir § 6) et respectant toutes les exigences réglementaires en vigueur.

Système de gestion des modifications : Système permettant d'approuver, vérifier et suivre la mise en œuvre d'une modification proposée et justifiée.

Document de Gestion de Modification : Document permettant de demander, vérifier, approuver et suivre la mise en œuvre d'une proposition de modification. (voir Annexe 1)

4. LISTE DES DOCUMENTS INTERNES CITES

N/A

5. COMPOSITION DU COMITE DE *CHANGE CONTROL*

Le Comité de *change control* est constitué par :

- Le Responsable Assurance Qualité,
- Le Responsable du Contrôle Qualité,
- Le Responsable Transposition Industrielle et Méthodes,
- Le Responsable Production,
- Le Responsable des Opérations en charge de la Production, des Services Techniques, de l'Informatique et de la Sécurité et de l'Environnement,

D'autres collaborateurs représentants ou non l'un des membres du Comité de *change control* peuvent participer aux réunions de ce Comité.

6. DOMAINES D'APPLICATION ET MODIFICATIONS CONCERNEES

La présente liste des domaines et des types de modifications affectées par le système de gestion des modifications n'est pas exhaustive.

Chaque responsable de service peut demander une modification s'il considère que celle-ci a un impact sur la Qualité, la sécurité ou l'environnement ou les exigences réglementaires du produit et qu'elle affecte un autre domaine que ceux décrits ci-dessous.
(Voir également l'annexe 1 : Liste non exhaustive des *check lists* et des items pouvant être associés).

Tableau 1 : Liste non exhaustive des *change control*

Domaines d'application	Exemples de types de modifications
Matières premières (actif et excipients)	• Nouvelle matière première • Changement de fabricant et/ou de fournisseur • Cahier des charges • Changement de spécifications et / ou de qualité
Articles de conditionnement primaires	• Fournisseurs • Changement de spécifications et / ou de qualité
Articles de conditionnement "imprimés pharmaceutiques" (Etiquettes, étuis, notices, etc.)	• Fournisseurs • Changement de spécifications et/ou de qualité (hors modification n'ayant pas d'impact sur le process de conditionnement)*
Articles de conditionnement secondaires et tertiaires	• Modifications des spécifications pouvant avoir un impact sur le process de conditionnement
Fabrication	• Développement de nouveau produit (essai de faisabilité) • Formule • Arrêt de production d'un produit • Fabrication d'un nouveau produit (transfert produit) • Taille du lot • Contrôles en cours de fabrication • Paramètres d'un procédé de fabrication • Ordre des opérations d'un procédé de fabrication • Dossier de fabrication
Conditionnement	• Système de numérotation ou de codification • Méthodes de conditionnement • Contrôles en cours de conditionnement • Dossier de conditionnement • Création d'un article de conditionnement (modifications dimensionnelles)

* En ce qui concerne le changement de BAT (Bon A tirer) et de dimensions, le service Assurance Qualité définira au cas par cas la nécessité d'ouvrir un *change control*, modification gérée par DAC (Demande d'Action Corrective), etc.

Tableau 1 (suite) : Liste non exhaustive des *change control*

Domaines d'application	Exemples de types de modifications
Equipements de : ✓ **Conditionnement** ✓ **Contrôle** ✓ **Nettoyage** ✓ **Production**	• Déménagement d'un équipement • Mode de fonctionnement • Paramètres d'exploitation • Composants • Instruments de mesure • Modification partielle ou totale d'un équipement • Remplacement d'une partie ou de la totalité d'un équipement (fabrication ou conditionnement) • Réparation inhabituelle
Nettoyage des équipements ou des locaux	• Méthodes de nettoyage • Produits de nettoyage • Entreprise de sous-traitance de nettoyage • Durée de validité de nettoyage
Produits intermédiaires et vracs	• Spécifications • Contrôles en cours de process • Contenants des produits intermédiaires ou vracs
Méthodes analytiques	• Transfert analytique • Méthodes d'analyses • Délégation d'analyses • Réactifs, substances de référence • Dossier de contrôle • Changement d'appareillage
Stockage / distribution	• Lieu de stockage • Conditions de stockage ou de transport
Données réglementaires	• Nouvelle exigence réglementaire • Mise à jour réglementaire
Systèmes informatisés et / ou automatisés	• Création • Modification
Locaux	• Agencement interne • Construction de nouveaux locaux

7. MODE OPERATOIRE

7.1. Logigramme du fonctionnement du système de gestion des modifications

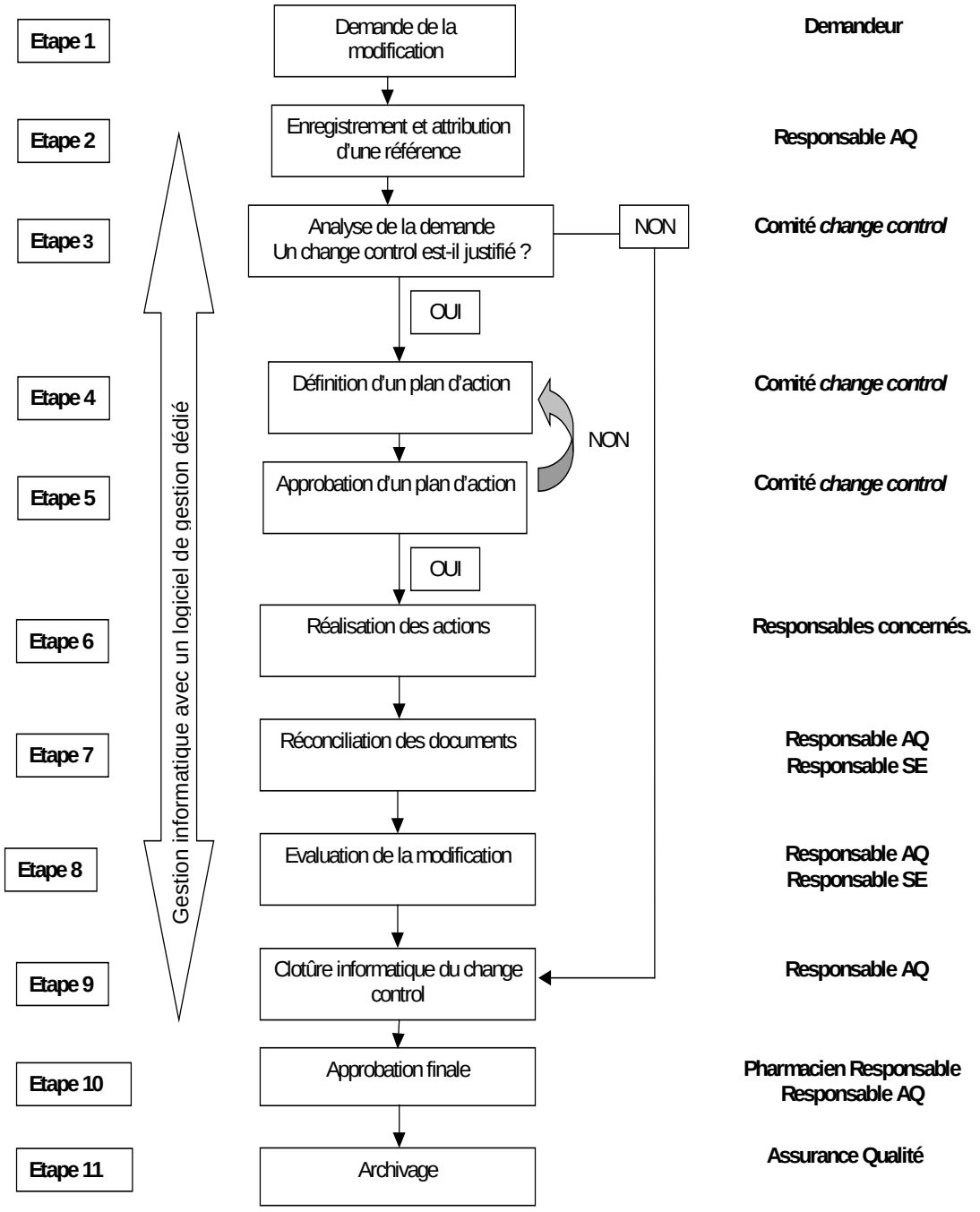


Figure 1

7.2. Description des étapes, des responsabilités associées et consignes pour compléter la fiche de Gestion des Modifications (cf. Annexe 1)

Etape 1 : Demande de modification (ou *change control*)

- Chaque responsable de service impliqué dans les aspects Qualité, Sécurité, Environnement et/ou réglementaires d'un produit, procédé ou équipement peut initier une demande de modification.
- Le demandeur informe le service Assurance Qualité ainsi que l'ensemble du comité *Change Control* de son projet par e-mail.

Etape 2 : Enregistrement de modification (ou *change control*)

- Le service Assurance Qualité enregistre la demande (Annexe 2) et lui affecte un numéro selon la règle de numérotation suivante :

Règle de numérotation : Attribution un numéro sous la forme **XX**GM**YYY** où XX correspond aux deux derniers chiffres de l'année en cours et YYY au numéro d'enregistrement : 001, pour le premier enregistrement de l'année, incrémenté de 1 à chaque demande.

Etape 3 : Analyse de la demande

La demande est discutée par le comité Change Control. Si la demande rentre bien dans le cadre de cette procédure, le comité définit un plan d'action (voir étape 4). Sinon, la demande est clôturée (voir étape 9).

Etape 4 : Définition du plan d'action

Si la demande rentre bien dans le cadre de cette procédure, le comité définit un plan d'action (nature de l'action et délais de réalisation).

Ces actions doivent prendre en compte les impacts sur les points suivants :

- La documentation,
- Qualification du matériel,
- Validation des procédés,
- La réglementation,
- Les aspects environnementaux,
- Information du client .

Etape 5 : Approbation du plan d'action

- Le service Assurance Qualité confirme l'enregistrement de la demande par e-mail (envoi d'une copie du document change control pour information et pré-validation des actions planifiées - voir modèle Annexe 2).
- Tous les responsables concernés par le plan d'action acceptent et signent la demande de modification.
- Si le plan d'action est refusé, le plan d'action est revu.

Etape 6 : Réalisation des actions prévues

- Chaque responsable concerné met en œuvre les actions définies dans le délai imparti.
- Le suivi de l'état d'avancement des modifications est effectué régulièrement.

Etape 7 : Réconciliation des documents

- L'ensemble des documents nécessaires à la gestion de la modification concernée est regroupé à l'Assurance Qualité à l'exception des documents relatifs à la sécurité de l'environnement qui sont regroupés par le service Sécurité / Environnement.

Etape 8 : Evaluation:

- Lorsque toutes les actions retenues ont été réalisées :
  - le Responsable Assurance Qualité vérifie la réalisation des actions concernant le SMQ et évalue la partie SMQ de la modification.
  - le Responsable Sécurité Environnement vérifie la réalisation des actions concernant le SME et évalue la partie SME de la modification.

Etape 9 : Clôture informatique de la demande :

- Lorsque les deux parties (SMQ et SME) sont évaluées, le Responsable Assurance Qualité clôture la demande de modification, imprime le plan d'action complété, et approuve la modification

- Si la demande avait été refusée, la mention "Annulée" est indiquée dans les colonnes "observation" et "date de clôture" du tableau de suivi. Le document de gestion des modifications est visé par le service Assurance Qualité et par le pharmacien responsable.

Etape 10 : Approbation finale :

- Le Pharmacien Responsable ou le Pharmacien Responsable Intérimaire autorise la modification.

Etape 10 : Archivage

- Le service Assurance Qualité archive tous les documents relatifs à la gestion des modifications.

7.3. Gestion informatique

L'enregistrement des *change control* est assuré par le service Assurance Qualité. L'enregistrement est réalisé sur un logiciel de suivi dédié aux *change control*.

La gestion (suivi des délais, etc.) pour la partie SMQ est assurée par le service Assurance Qualité et pour la partie SME par le service Sécurité Environnement

8. LISTE DES DESTINATAIRES

SERVICES	NB D'EXEMPLAIRES
Assurance Qualité	1
Achats	1
Contrôle Qualité	1
Services Techniques / Sécurité – Environnement / Informatique	1
Méthodes / Transposition	1
Magasin Expédition	1
Magasin Réception	1
Responsables d'Equipe Production	1
Direction / Service client	1

9. LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Listes non exhaustives des "*check list*" et des Items pouvant être associés

Annexe 2 : Fiche de gestion des modifications et tableau de suivi des modifications (ou *change control*).

Annexe 3 : Tableau de suivi des modifications (ou *change control*).

Référence : AQ GN 01 093/08	ANNEXE 1 LISTE NON EXHAUSTIVE DES CHECK LIST ET DES ITEMS POUVANT ETRE ASSOCIES	1 page

Liste des "*check list*" *change control* (liste non exhaustive)

ADCI : Changement article de conditionnement primaire
ADCII : Changement article de conditionnement II et III
ADCIMP : Changement article de conditionnement (imp. Pharma)
ANAMD : Changement de méthode d'analyse (PF, MP)
CDTMD : Modification d'une ligne de conditionnement
FABMD : Modification d'une installation de fabrication
FABTRA : Transfert de process fabrication (interne)
INFO : Création/Modification d'un prog. informatique
MPACT : Changement origine matière première (actif)
MPEXP : Changement origine matière première (excipient)
NEPMD : Changement désinfectant nett. Installation/locaux
PFCDMD : Modification PF conditionnement (IDC)
PFESS : Essai Faisabilité & Développement nouveau produit
PFTRA : Transfert produit fini (nouveau produit)
PRCMD : Modification process de fabricatio

Liste des "items" pouvant être associés à une check list (liste non exhaustive)

AGREF : Agrément fournisseur
AGREM : Demande d'échantillon (agrément fournisseur)
ANRISQ : Analyse de risque
CDCINT : Rédaction Cahier des Charges intern (OT)
CRART : Création d'un code article et note article
ESSFOR : Essai formulation (nouveau produit/chgt MP)
ETATL Mise à jour dans l'état des lieux (année)
IMPDOC : Vérification documentaire 'équivalence produit)
AMPPHA : Vérification de l'impact pharmaceutique
IMPREG : Vérification de l'impact réglementaire
INCDT : Inactivation de documents de conditionnement
INFCC : Information client (courrier)
INFOCR : Information client (revue annuelle produit)
MDCDC : Modification du Cahier des Charges
MDCDT : Modification de documents de conditionnement
MDFAB : Modification de documents de fabrication
MDIDC : Modification Instructions de Conditionnement
MDINFO : Modification/Développement informatique
MDINS : Modification de l'installation
MDNOM : Modification & Mise à jour des nomenclatures
MDPROC : Modification procédure / mode opératoire
MDSTD : Modification des standards
QI : Qualification d'installation
QO : Qualification Opérationnelle
RDCDC : Rédaction d'un Cahier des Charges
RDCDT : Rédaction de document de conditionnement
RDFAB : Rédaction de documents de fabrication
RDPROC : Rédaction de procédure
SPEART : Définition des spécifications article (note article)
STAB : Test de stabilité (commerciales, ICH)
SEIMPA : Impact sur la situation administrative du site
SEIMPE : Impact sur les aspects significatifs environnement
SEIMPF : Impact des fournisseurs sur l'environnement
SEMOAE : Modification de l'analyse environnementale
SEMODS : Modification fiche de données sécurité
SEMODU : Modification du document unique
SEPPPT : Elaboration du plan de prévention, permis de travail
VALANA : Validation analytique t (protocole & rapport)
VALCDC : Validation conditionnement (protocole et rapport)
VALINF : Validation informatique (QI, QO, QP)
VALNET : Validation de nettoyage (protocole et rapport)
VALPRC : Validation du process (protocole et rapport)
VERANL : Vérification analytique (changement de MP)
VERFAI: Vérification de faisabilité sur le process existant

Référence : AQ GN 01 093/08	ANNEXE 2 FICHE DE GESTION DES MODIFICATIONS (organisation des différentes parties*)	2 pages

FICHE DE GESTION DES MODIFICATIONS

Demandeur : ***Nom, prénom du demandeur***	**Service :** ***Service du demandeur***
Date : ***date de la demande***	**Visa** ***Signature du demandeur***

n° enregistrement : *XXGMYYY* **Date et visa AQ :** *Nom/Prénom* *Date d'enregistrement*

Nature de la modification :

Expliquer la nature de la modification demandée

Lister si possible les produits concernés par la demande

Raisons de la modification :

Expliquer la raison de la modification

Date de réalisation souhaitée : *Date du délai de réalisation (correspond à la date du plus grand délai*

Article concerné : *Code et libellé article (MP, ADC, PF) concerné par la modification*

Equipement concerné : *Identification de l'équipement concerné par la modification*

Suivi du Traitement :

Informations diverses concernant le traitement d'une demande :

- *Information complémentaire sur l'origine de la demande*
- *Etc.*

APPROBATION DE LA MODIFICATION		
SERVICES APPROBATEURS**	Date	Visa
PRODUCTION		
CONTRÔLE QUALITÉ		
TRANSPOSITION		
TECHNIQUES		
SÉCURITÉ - ENVIRONNEMENT		
AFFAIRES RÉGLEMENTAIRES		
ASSURANCE QUALITÉ		
SERVICE CLIENTS		

AUTORISATION DE LA MODIFICATION		
RESPONSABLE AQ		/ /
PHARMACIEN RESPONSABLE		/ /

* La grandeur des différentes parties de la fiche de Change Control sera variable selon le contenu

** D'autres services destinataires pourront figurer selon l'implication du change control.

Référence : AQ GN 01 093/08	ANNEXE 2 FICHE DE GESTION DES MODIFICATIONS (organisation des différentes parties*)	2 pages

FICHE DE GESTION DES MODIFICATIONS***

Demandeur : ***Nom, prénom du demandeur***	**Service :** ***Service du demandeur***
Date : ***date de la demande***	*Rappel du type du change control (check list)*
n° enregistrement : ***XXGMYYY*** **Date et visa AQ : PIGNARD Daniel** ***Date d'enregistrement***	

Items*	Responsable**	Délai	Réf. Document de suivi	Clos
Information client (courrier)	service clients	15/01/2008	. Information client le 30/11/2007	
Vérification de l'impact réglementaire	l'assurance qualité	15/01/2008	=> Fabricant non enregistré dans le dossier d'AMM en vigueur => Type de variation : variation de type IB	Oui
Création d'un code article et note article		15/01/2008	=> Pas de création de nouveau code car agrément d'un nouveau fournisseur	Oui
Demande d'échantillon (agrément MP-ADC)		15/01/2008		Oui
Agrément fournisseur	assurance qualité			
Vérification analytique (changement de MP)	contrôle qualité			
Aspect sécurité environnement (FDS)	sécurité - environnement			
Modification méthode d'analyse (ADC/MP/PF)	contrôle qualité	15/01/2008	Non Applicable (pas de changement de code article)	Oui
Modification de document de fabrication	méthodes	15/01/2008	Non Applicable (pas de changement de code article)	Oui
Modification de document de conditionnement	méthodes	15/01/2008	Non Applicable (pas de changement de code article)	Oui
Validation du process (protocole et rapport)	méthodes	30/01/2008	- Mise en œuvre en janvier 2008 => Campagne de…	

Ce *qu'il faut faire et référence des documents à demander, à modifier,* etc.

Ce qui a été fait (enregistré au fur et à mesure de la réalisation)

* La grandeur des différentes parties de la fiche de change control sera variable selon le contenu
** D'autres services destinataires pourront figurer selon l'implication du Change Control.
*** Exemple d'une check liste mise en place à la suite de l'ouverture d'un Change Control

Référence : AQ GN 01 093/08	ANNEXE 3 MODELE DE COMPTE RENDU ET DE SUIVI DES MODIFICATIONS	1 page

Demande	Nature de la Modification	Demandeur	Service	Date de la Demande	Date de réalisation souhaitée	Actions à réaliser	Responsable	Observations	Date de Clôture	Utilisable Dès la 1ère Fois
07GM006	Changement de packaging Liste des produits finis concernés :	SBO	TRANSP	11/01/2007	30/01/2007	Information client (courrier) -	AQ -DPI	Via Revue Annuelle Produit	16/01/2007	Oui
					30/03/2007	Création d'un code article et note article Non Applicable	TRANSP-SBO	Agrément d'un n fournisseur cai spécifications (dimensions qu => pas de créat nouveau code ar	07	
					)/03/2007	Essai de machinabilité ADC Date à planifier Liste des produits pour essai à définir	TRANSP-SBO	- Essais de machinabilité :	30/03/2007	
					)/03/2007	Définition spécifications articles (note article) -	TRANSP-SBO	. Joindre fiche de spécifications techniques (dimension et qualité) fournisseur	30/03/2007	
					30/03/2007	Rapport d'essai nouvel ADC Rapport d'essai synthétique	TRANSP-SBO	Voir essais de machanibilité sur XOLAAM flacon, XXXXX sachet et YYYYYY flacon	30/03/2007	
					30/03/2007	Agrément fournisseur N° d'agrément : 07GM006 du 21/05/2007	AQ -DPI	Après rapport d'essai par le service transposition Audit du fournisseur planifié	21/05/2007	
					3/2007	Modification Intructions de Conditionnement (IDC) Non Applicable	TRANSP-SBO	Pas de changement de code ticle	30/03/2007	
07GM020	PRODUIT XXXXXXX sachets Transfert du conditionnement sur la ligne de conditionnement sachet n°10 Listes de produit(s) concerné(s):	BPI	PRD	[illegible]	10/04/2007	Analyse de risque Ligne de conditionnel sachet identique (sy dosage identique)	AQ -DPI	=> Pas de risque pharmaceutique	05/04/2007	En attente
					15/04/2007	Modification de l'installation	ST -PCL	Non Applicable => ligne adaptée au produit		
					30/06/2007	Création/Modification des standards	METH -SBO	Suivi mensuel en comité de production	05/04/2007	

Résumé *du Change Control* avec liste des produits concernés) correspondant

Liste des actions à réaliser (items)

Liste des actions réalisées (enregistrement)

Change Control clôturé et utilisable dès la première fois

Change Control en cours de réalisation

*Sur ce tableau apparaissent en fond gris les Items en-cours et sur fond blanc les Items clôturés avec la date de la clôture

ANNEXE 2 : EXEMPLE DE FICHE DE MODIFICATION

FICHE DE GESTION DES MODIFICATIONS

Demandeur : [redacted]	**Service** [redacted]
Date : 24/11/2010	**Visa**
n° enregistrement : 10GM052 Date et visa AQ : [redacted] **24/11/2010**	

Nature de la modification :

IMPRESSION ENCRE DES MENTIONS VARIABLES POUR LES PRODUITS EXPORT

Produits concernés : tous les produits export (en fonction des accords clients et des possibilités techniques)

Impression (si accord client) d'un code 2D (dans lequel est encodé le code article produit fini [redacted] Ce code 2D permet un contrôle à 100% de la présence du marquage sur ligne.

Raisons de la modification :

Suite à la mise en place du Datamatrix, possibilité de remplacer l'embossage des mentions variables par une impression encre, éventuellement couplée à un code 2D, ce code 2D permettant un contrôle du marquage à 100%

Gain de temps lors du changement de format et lors des débuts de lot

Date de réalisation souhaitée : 31/12/2011

Article concerné :

Equipement concerné :

Observations :

APPROBATION DE LA MODIFICATION		
SERVICES APPROBATEURS	Date	Visa
CONTRÔLE QUALITÉ		
TRANSPOSITION		
SERVICES TECHNIQUES		
SÉCURITÉ - ENVIRONNEMENT		

FICHE DE GESTION DES MODIFICATIONS

Demandeur : [redacted]	**Service** [redacted]
Date : 24/11/2010	**Visa**
n° enregistrement : 10GM052 Date et visa AQ : [redacted] **24/11/2010**	

PRODUCTION		
ASSURANCE QUALITÉ		
PHARMACIEN RESPONSABLE		
AFFAIRES RÉGLEMENTAIRES		
SERVICE CLIENTS		

AUTORISATION DE LA MODIFICATION		
RESPONSABLE AQ		/ /
PHARMACIEN RESPONSABLE		/ /

FICHE DE GESTION DES MODIFICATIONS

Demandeur : [redacted]	**Service :** [redacted]
Date : 24/11/2010 - IMPRESSION ENCRE DES MENTIONS VARIABLES POUR LES PRODUITS EXPORT Produits concernés : tous les produits export (en fonction des accords clients et des possibilités techniques) Impression (si accord client) d'un code 2D (dans lequel est encodé le code article produit fini [redacted]). Ce code 2D permet un contrôle à 100% de la présence du marquage sur ligne.	Modification process fabrication/conditionnement
n° enregistrement : 10GM052 **Date et visa AQ :** [redacted] **24/11/2010**	

Items	Responsable	Délai	Réf. Document de suivi	Clos
Vérification de l'impact réglementaire Impression des mentions variables en respectant les exigences décrites dans les cahiers des charges clients Apposition d'un code 2D si accord client pour garantir le contrôle à 100% de la présence de l'impression	assurance qualité	24/11/2010		Oui

FICHE DE GESTION DES MODIFICATIONS

Demandeur : [redacted]	**Service :** [redacted]
Date : 24/11/2010 - IMPRESSION ENCRE DES MENTIONS VARIABLES POUR LES PRODUITS EXPORT Produits concernés : tous les produits export (en fonction des accords clients et des possibilités techniques) Impression (si accord client) d'un code 2D (dans lequel est encodé le code article produit fini [redacted]). Ce code 2D permet un contrôle à 100% de la présence du marquage sur ligne.	Modification process fabrication/conditionnement
n° enregistrement : 10GM052 **Date et visa AQ :** [redacted] **24/11/2010**	

Information client Information client obligatoire avant d'imprimer les mentions. Valider avec le client : - son accord pour imprimer un code 2D (dans lequel est encodé le code article du produit fini Pharmatis) qui permet de contrôler à 100% la présence de l'impression - les mentions fixes à faire figurer avant les mentions variables - la position du marquage sur l'étui faire parvenir à chaque client un montage précisant le code, son emplacement et les mentions fixes et variables imprimées D'autre part, informer le client du premier lot concerné par ce marquage	service clients	31/12/2011		

FICHE DE GESTION DES MODIFICATIONS

Demandeur : [redacted]	**Service :** [redacted]
Date : 24/11/2010 - IMPRESSION ENCRE DES MENTIONS VARIABLES POUR LES PRODUITS EXPORT Produits concernés : tous les produits export (en fonction des accords clients et des possibilités techniques) Impression (si accord client) d'un code 2D (dans lequel est encodé le code article produit fini [redacted]). Ce code 2D permet un contrôle à 100% de la présence du marquage sur ligne.	Modification process fabrication/conditionnement
n° enregistrement : 10GM052	**Date et visa AQ :** [redacted] **24/11/2010**

Modification de l'installation Utilisation des modules de marquage Datamatrix (cf Change control 08GM001)	services techniques	24/11/2010	Pas de modification nécessaire	Oui
Qualification Opérationnelle Pris en compte dans la qualification des modules Datamatrix (cf 08GM001)	services techniques	28/02/2011		
Création d'un code article et note article Changement de code article dans le cas où un changement d'étui est nécessaire (nécessaire pour la mise en place d'une réserve de vernis) pour tous les produits concernés	methodes	31/12/2011		
Modification de document de conditionnement Modification des fiches de conditionnment des produits impactés en intégrant le contrôle la présence du marquage (et du code 2D si il est utilisé)	methodes	31/12/2011		

FICHE DE GESTION DES MODIFICATIONS

Demandeur : [redacted]	**Service :** [redacted]
Date : 24/11/2010 - IMPRESSION ENCRE DES MENTIONS VARIABLES POUR LES PRODUITS EXPORT Produits concernés : tous les produits export (en fonction des accords clients et des possibilités techniques) Impression (si accord client) d'un code 2D (dans lequel est encodé le code article produit fini [redacted]). Ce code 2D permet un contrôle à 100% de la présence du marquage sur ligne.	Modification process fabrication/conditionnement
n° enregistrement : 10GM052 **Date et visa AQ :** [redacted] **24/11/2010**	

Modification Intructions de Conditionnement (IDC) Après accord client, modification de l'IDC pour modification du marquage effectué Préciser le masque utilisé sur l'IDC	methodes	31/12/2011		
Modification procédure / mode opératoire Pas de modifications de procédure supplémnetaires par rapport au marquage Datamatrix (cf 08GM001)	assurance qualité	24/11/2010		Oui

FICHE DE GESTION DES MODIFICATIONS

Demandeur : [redacted]	**Service :** [redacted]
Date : 24/11/2010 - IMPRESSION ENCRE DES MENTIONS VARIABLES POUR LES PRODUITS EXPORT Produits concernés : tous les produits export (en fonction des accords clients et des possibilités techniques) Impression (si accord client) d'un code 2D (dans lequel est encodé le code article produit fini [redacted]). Ce code 2D permet un contrôle à 100% de la présence du marquage sur ligne.	Modification process fabrication/conditionnement
n° enregistrement : 10GM052 **Date et visa AQ :** [redacted] **24/11/2010**	

Impact sur les aspects significatifs environnement Impact sur la polution du sol ou du sous sol Impact sur l'alimentation en eau Impact sur le rejet des eaux Impact sur les rejets atmospheriques Impact sur la consommation d'energie Impact sur le bruit Impact sur la production de dechet Impact sur les ressources matière premiere Impact sur l'integration paysagere	sécurité - environnement	25/11/2010	Filiare cartouche existante Reduction des dechets liés aux étuis pré embossés detruits en fin de lot Modification des procedure pris en compte dans CC Datamatrix	Oui
Essai de machinabilité ADC Faire un essai d'impression sur les étuis avant production	methodes	31/12/2011		

FICHE DE GESTION DES MODIFICATIONS

Demandeur : [redacted]	**Service :** [redacted]
Date : 24/11/2010 - IMPRESSION ENCRE DES MENTIONS VARIABLES POUR LES PRODUITS EXPORT Produits concernés : tous les produits export (en fonction des accords clients et des possibilités techniques) Impression (si accord client) d'un code 2D (dans lequel est encodé le code article produit fini [redacted]). Ce code 2D permet un contrôle à 100% de la présence du marquage sur ligne.	Modification process fabrication/conditionnement
n° enregistrement : 10GM052 **Date et visa AQ :** [redacted] **24/11/2010**	

Modification/Développement informatique Créer suite à la demande du service méthodes des masques pour chacun des produits Ajouter dans les têtes d'impression les masques qui sont validés par les méthodes et l'AQ	services techniques	31/12/2011		

ANNEXE 3 : EXTRAIT DE L'EXTRACTION DES CHANGE CONTROL EN ATTENTE EN MARS 2010

Demande	Nature de la Modification	Demandeur	Service	Date de la Demande	Date de réalisation souhaitée	Actions à réaliser	Responsable	Observations	Date de Cloture	Utilisable Dès la 1ère Fois
07GM079	XXXX stick (20x10ml) Création d'un nouveau produit (nouvelle arômatisation) Liste de produit(s) concerné(s) 402529 402530	XXX	METH	30/11/2007	30/11/2007	Vérification faisabilité sur le process existant /	METH - XXX	- Fabrication : essai de formulation et validation arômatisation = FAIT - Conditionnement : Non Applicable (produit similaire en terme de conditionnement à l'ancienne référence°	30/11/2007	En attente
					30/11/2007	Vérification de l'impact réglementaire /	AQ - XXX	. Produit : complément alimentaire . Formule validée par le client	30/11/2007	
					15/12/2007	Préparation du protocole de validation Lots pilotes... Comité de validation	METH - XXX	. Essai de formulation : Juillet/Octobre 2007 . Pas de lot pilote . Validation sur lot industriel => Protocole de validation : VP 07 051/00		
					15/12/2007	Création/Modification cycle de nettoyage /	METH - XXX	Remarque : Méthode de nettoyage spécifique à ce produit (en raison de la présence d'huiles essentielles) => voir procédure DP FA 07 723 en vigueur.		
					15/12/2007	Création d'un code article et note article => Listes de nouveaux codes	METH - XXX	- Solution d'huile essentielles (code : 401795) : . 177766 : Glycérol (MP non spécifique produit / déjà référencé) . 402528 : Huile essentielle de cannelle de Chine - Vrac menthe-citron (code : 402529) : . 402531 : Arôme naturel menthe-citron E0716426 - Produit fini (code : 402530) : . 402205 : Complexe . 402272 : Notice . 402274 : Etui		
					15/12/2007	Aspect sécurité environnement (FDS) Liste des nouvelles MP :* . 402528 : Huile essentielle de cannelle de Chine . 402531 : Arôme naturel menthe-citron E0716426	SE - XXX	Point à faire		
					15/12/2007	Création/Mise à jour de(s) nomenclature(s) /	METH - XXX	Fait (voir paragraphe "création code article")	30/11/2007	
					15/12/2007	Rédaction de document(s) de fabrication /	METH - XXX	- Solution d'huile essentielles(code : 401795) : => DP FA 07 731/00 du 18/12/2007 (131,33 kg) - Vrac Résistim menthe-citron (code : 402529) : => DP FA 07 730/00 du 18/12/2007 (1000 kg)		
					30/01/2008	Rédaction de document(s) de conditionnement - Mise à jour du dossier de conditionnement en vigueur actuellement : . DP CD 05 465/00 de juin 2006 (20 sticks) . DP CD 04 357/03 de novembre 2005 (10 sticks)	METH - XXX	=> dossier de conditionnement DP CD 07 555/00 du 02/01/2008	02/01/2008	
					30/01/2008	Rédaction d'Instruction De Conditionnement (IDC) - Mise à jour des IDC en vigueur : . DP CD 04 365/02 (10 sticks) de juin 2006 . DP CD 05 464/01 (20 sticks) de juin 2006	METH - XXX	=> Instruction de conditionnement : DP CD 07 551/00 du 18/12/2007		
					30/01/2008	Rédaction de document(s) de contrôle - Mise à jour des procédures de contrôle produit fini : . CQ PF 04 919/01 (contrôle physico-chimique) de octobre 2004	CQ - XXX	. Modification CQ MP 05 817/02 du 27/11/2007 . Création d'une CQ PF		
					15/12/2007	Création/Modification des standards /	METH - XXX	A confirmer		
					15/12/2007	Transfert analytique Selon demande client	CQ - XXX	Non Applicable (création d'un nouveau produit par changement de formulation)	30/11/2007	
					30/06/2008	Validation du process (protocole et rapport)	METH - XXX			
					30/06/2008	Validation de nettoyage (protocole et rapport) /	METH - XXX	=> La modification de la formule n'entraine pas de revalidation du nettoyage (voir procédure de réalisation et de vérification spécifique au produit)	30/11/2007	
					30/06/2007	Test de stabilité (commerciales, ICH) /	CQ - XXX	Selon demande client ?		
					31/12/2007	Rédaction d'un Cahier des Charges Mise à jour du cahier des charges : CDC 05 001/00 de juin 2005	AQ - XXX	A faire		
					31/12/2007	Inactivation de documents de fabrication Inactivation et rapatriement des documents de fabrication : . DP FA 05 701/01 du 21/11/2006 (Fiche de fabrication) . DP FA 06 704/01 du 07/02/2006 (Fiche de fabrication arômatisé)	AQ - XXX			

Demande	Nature de la Modification	Demandeur	Service	Date de la Demande	Date de réalisation souhaitée	Actions à réaliser	Responsable	Observations	Date de Cloture	Utilisable Dès la 1ère Fois
					31/12/2007	Inactivation de documents de conditionnement Inactivation (pour mise à jour) des documents de conditionnement et IDC : . DP CD 05 465/00 du 5/01/2006 (Dossier de conditionnement) . DP CD 04 464/01 du 29/06/2006 (IDC 20 sticks)	AQ -XXX	. DP CD 05 465/00 du 5/01/2006 (Dossier de conditionnement) => inactivé le 18/12/2007 . DP CD 04 464/01 du 29/06/2006 (IDC 20 sticks)		
					31/12/2007	Inactivation de composants en stock (MP-ADC) - Liste des matières premières et composants spécifiques nouveau produit plus utilisées : . 401795 : (produit à préparation extemporannée) . 402675 : Etui 20 sticks	METH -XXX	- Liste des matières premières et composants spécifiques nouveau produit plus utilisées : . 401795 : (produit à préparation extemporannée) => Préparation extemporannée => stock = 0 . 402675 : 20 sticks => Stock = 0		
08GM011	AGREMENT NOUVEAU FOURNISSEUR MP (principe actif) : Agrément d'un nouveau fournisseur/fabricant pour la matière première (principe actif) : xxx BASE - code 400741 . Fournisseur : (client) . Nouveau Fabricant : Medichem NOUVEAU DELAI : premier lot réalisé en 05/2009 . Fournisseur actuel : (client) . Fabricant actuel : Orgasynth Industrie - nouveau nom : Centipharm (groupe Axyntis) Liste de produit(s) concerné(s) : 400744 401710 401695 402518 402183	XXX	CLIENT	07/02/2008	29/02/2008	Information client /	AQ -XXX	Demande client du 4 février 2008 (2008-067L/LB)	28/02/2008	En attente
					29/02/2008	Vérification de l'impact réglementaire Type de variation : variation de type 2B Référence dossier d'AMM : NL11839 janvier 2002 Liste des fabricants agréés : . Institute of Drug Technology Boroania Victoria 3155 Australie . Orgasynth Industrie (Grasse) - DMF n°2005-087	AQ -XXX	=> Changement demandé et suivi par le client	28/02/2008	
					29/02/2008	Création d'un code article et note article . Changement code article après accord client : / . Stock ancienne référence : /	METH -XXX	. Modification suivie par le client . Code article : pas de changement de code article (validation d'une nouvelle origine)* * Création d'un code article provisoire pour lot pilote : 402593 : 21 BASE (NO)	25/03/2008	
					29/02/2008	Demande d'échantillon (agrément MP-ADC) /	CLIENT-XXX	. Prévalidation en mars 2007 d'un échantillon de LOXAPINE (essai Medichem - LPN-B-06L17) contrôlé selon la procédure en vigueur (voir § Vérification analytique) => Echantillon conforme aux spécifications (suivi par le change control 07GM027)	08/02/2008	
					29/02/2008	Agrément fournisseur Documents à demander : . FDS (n°CAS : 1977-10-2) . N° de DMF . certificat BSE, . fiche de spécification technique, . certificat ISO 14001:2004 : si concerné . certificat ISO 9001:2000 : si concerné . Certificat GMP . site de fabrication : adresse . questionnaire fournisseur MP Agrément en cours (08GM011)	AQ -XXX	Documents reçu : . FDS (n°CAS : 1977-10-2)=> reçu le 10/04/08 . N° de DMF . certificat BSE => reçu le 10/04/08 . fiche de spécification technique, . certificat ISO 14001:2004 => reçu le 10/04/08é . certificat ISO 9001:2000 => reçu le 10/04/08 . Certificat GMP => reçu le 10/04/08 . site de fabrication : Medichem SA - Poligone Industrial de Celrà - 17460 CELRA, GIRONA (Spain) 08GM011-0	22/01/2010	
					29/02/2008	Vérification analytique (changement de MP) Référence procédure de contrôle : CQ MP 00 681 (voir § demande d'échantillon pour validation)	CQ-XXX	- A recevoir un échantillon pour contrôle selon la procédure en vigueur (voir référence méthode) : lot A080160 0,1 kg - Medichem (analyse 08A0186) - Après acceptation de l'échantillon informer le service client pour approvisionnement du 1er lot industriel pour autoriser la livraison (via) => lot conforme aux spécifications. - A réception du premier lot industriel (120 kg en avril 2008) : . Vérifier que c'est bien le même numéro de lot que l'échantillon analysé . Effectuer un contrôle à réception (contenant scellé) => identification de la MP (pour les autres résultats reprendre ceux de l'échantillon préalablement contrôlé)	23/04/2008	
					30/03/2008	Essai formulation (nouveau produit/chgt MP) . Proposition d'un lot pilote en avril 2007 (lettre)	METH -XXX	. Réalisation d'un lot pilote (ou lot de 10 % industriel / 300 litres) => 13 mai 2008 en présence du client* * Réalisation dans le même semaine que la réalisation du lot industriel avec ancienne origine => Lot pilote 40 L (42,03 kg): 080402 (dossier DP VA 08 333/00 du 30/04/2008)	30/04/2008	
					30/03/2008	Aspect sécurité environnement (FDS) Pour information : service environnement	SE -XXX	. Transmise le 10/04/2008 (SE)	10/04/2008	
					15/03/2008	Modification méthode d'analyse (ADC/MP/PF) Nouvelles spécifications : NON (conforme au dossier d'AMM) Fiche de prélèvement : CQ FP 00 129/04 de juillet 2007 Méthode de contrôle : CQ MP 00 681/04 de janvier 2006	CQ -XXX	=> Spécification matière inchangée = pas de changement de méthode	15/03/2008	

Demande	Nature de la Modification	Demandeur	Service	Date de la Demande	Date de réalisation souhaitée	Actions à réaliser	Responsable	Observations	Date de Cloture	Utilisable Dès la 1ère Fois
					11/06/2009	Modification de document de fabrication Création d'un nouveau code produit vrac : ? Dossier existant : DP FA 03 653 version 03 du 4/12/2007	METH - XXX	=> DP VA 09 393/00	11/06/2009	
					15/03/2008	Modification de document de conditionnement Création d'un nouveau code produit fini : ? Dossier existant : . DP CD 03 262/10 de nov. 2007 (flc 30 ml) . DP CD 06 472/07 de nov. 2007 (flc 60 ml) IDC existante : . DP CD 03 275/11 du 3/01/2008 (code 401695) . DP CD 03 274/11 du 3/01/2008 (code 401710) . DP CD 05 463/05 du 3/01/2008 (code 402183)	METH - XXX	Pas de modification	15/03/2008	
					31/12/2009	Validation du process (protocole et rapport) Planification : réalisé en mai 2009	METH - XXX	Rapport à réaliser lot 926432		
					31/12/2009	Test de stabilité (commerciales, ICH) /	CQ - XXX	- Réalisation d'une étude de stabilité comparative accéléré à 30°C et 40°C sur 2 lots (mai 2008) : . lot industriel fabriqué avec ancienne origine (Orgasynth du 17 avril 2008 - 401710 - lot 826355 04/2011) . lot pilote fabriqué avec nouvelle origine - Conditions de réalisation : ICH . à 40°C / 75% HR . Temps : 1, 3 et 6 mois VP 09 009 /00 Protocole de validation sur 3 lots approuvé le 20/05/09		
08GM033	SITE DE PRODUCTION (production & contrôle qualité) Remplacement du logiciel d'impression des étiquettes et vignettes Nouveau système : CODESOFT Système en place : AKEWA Liste de produit(s) concerné(s) : TOUS	XXX	PRD	24/04/2008	30/04/2008	Vérification de l'impact pharmaceutique /	AQ - XXX	Pas d'impact réglementaire	24/04/2008	En attente
					15/05/2008	Rédaction Cahier des Charges interne (OT) /	PRD - XXX	Codesoft est un logiciel similaire à AKEWA (dépôt de Bilan)	04/02/2009	
					30/08/2008	Modification/Développement informatique /	INF - XXX	=> Développement de l'interface BPCS / INQAS avec CODESOFT (fait) puis validation à réaliser		
					30/10/2008	Modification/Développement informatique /	CQ - XXX	=> L'ensemble des masques ont été réalisés au laboratoire de contrôle	04/02/2009	
					31/12/2008	Modification/Développement informatique	PRD - XXX	=> L'ensemble des masques ont été créés en production	04/02/2009	
					31/12/2008	Modification Intructions de Conditionnement (IDC)	METH - XXX	L'ensemble des IDC est modifiée.	04/02/2009	
					31/01/2009	Modification procédure / mode opératoire	CQ - XXX	Création du mode opératoire d'utilisation du logiciel CODESOFT au laboratoire de contrôle : CQ MO 09 136/00	04/02/2009	
08GM026	AGREMENT NOUVEAU FOURNISSEUR MP : Agrément d'un nouveau fournisseur/fabricant pour la matière première (principe actif) : ASCORBIQUE ACIDE - code 401481 . Nouveau fabricant (fournisseur : Helm /) : SHIJIAZHUANG PHARMA WEISHENG Pharmaceutical CSH NOUVEAU DELAI : mise en stabilité en 2010 . Fournisseur actuel : / Fabricant actuel : Takeda, DSM Liste de produit(s) concerné(s) : 401501 402198 401563 401502 402197 401564	XXX	METH	19/03/2008	30/03/2008	Information client /	AQ - XXX	Demande client de mars 2008 (commande du 14/03/2008)	19/03/2008	En attente
					30/03/2008	Vérification de l'impact réglementaire Type de variation : variation de type 2B Demande de documentation : monographie, certificat BSE, n°DMF ou CEP, n°CAS, certificat de GMP, fabricant et site de fabrication (ville/pays)	AQ - XXX	=> Fabricants et sites agréés dans le dossier d'AMM : . => Prévoir lot pilote de 40 litres Dossier de varaition recu V01053-1 et -2 de juillet 2008	19/03/2008	
					30/03/2008	Création d'un code article et note article . Changement code article après accord client : / . Stock ancienne référence : / => Fournisseur non agréé dans le dossier d'AMM	METH - XXX	- création d'un code article temporaire => 402595 => mise à jour de la note article => à faire	19/03/2008	
					30/03/2008	Demande d'échantillon (agrément MP-ADC) /	CLIENT - XXX	. Echantillons réceptionnés en mars 2008 (envoi client) : 3 échantillons . Fabricant : Shijiazhuang Weisheng . Référenciel : Pharmacopée Européenne (monographie 253) + essai requis dans le CEP . Lots : 07025026, 07025027 et 07025028 (accompagnés de 3 certificats d'analyse)	30/03/2008	

Demande	Nature de la Modification	Demandeur	Service	Date de la Demande	Date de réalisation souhaitée	Actions à réaliser	Responsable	Observations	Date de Cloture	Utilisable Dès la 1ère Fois
					30/04/2008	Agrément fournisseur Documents à demander : . FDS (n°CAS : 56-81-5) . N° de DMF . certificat BSE, . fiche de spécification technique, . certificat ISO 14001:2004 : si concerné . certificat ISO 9001:2000 : si concerné . Certificat GMP . site de fabrication : adresse . questionnaire fournisseur MP Agrément en cours (08GM026)	AQ -XXX	Documents reçus : . FDS (n°CAS : 50-81-7) : . certificat BSE : . fiche de spécification technique : . CEP n°RO-CEP-2004-019-Rev02 . certificat ISO 14001:2004 : N/A . certificat ISO 9001:2000 : N/A . Certificat GMP : N/A . site de fabrication : 236, Huanghs street High Tech Industrial Dvt - SHIJIAZHUANG City, HEBEI Province (China)	03/07/2008	
					30/03/2008	Vérification analytique (changement de MP) Référence procédure de contrôle : . CQ FP 07 264/05 : Fiche de prélèvement MP . CQ MP 91 527/08 : Contrôle physico-chimiques	CQ -XXX	Echantillons (3) transmis en mars 2008 => Résultats du 7/04/2008 : . Lot 07025026 = conforme . Lot 07025027 = conforme . Lot 07025028 = conforme	07/04/2008	
					30/04/2008	Essai formulation (nouveau produit/chgt MP) /	METH -XXX	. Fiche de validation : DP VA 08 324 du 13/02/2008 lot 080202 (lot pilote 40 litres) => Prévoir protocle et rapport de validation : dosage sur vrac les titres en API (ascorbate de calcium et ascorbate de DL-Lysine) et vérifier les temps de dissolution => rapport de validation VR 08 028 du 3/07/2008	03/07/2008	
					30/04/2008	Modification méthode d'analyse (ADC/MP/PF) Référence procédure de contrôle : . CQ FP 07 264/05 : Fiche de prélèvement MP . CQ MP 91 527/08 : Contrôle physico-chimiques	CQ-XXX	Non Applicable (fournisseur/fabricant géré par note article)	14/05/2008	
					30/04/2008	Modification de document de fabrication Création d'un nouveau code produit vrac : ? Dossier existant : DP FA 04 677 version 05 du 18/05/2005	METH-XXX	=> Réception de 25 kg d'acide ascorbique (lot 07125409 - 0800000399 code 402595) pour essai de fomulation => analyse selon PE => Fiche de validation DP VA 08 334/00 du 26/05/2008 (code 402713 - 40l) DP FA 04 677/08	22/01/2010	
					30/04/2008	Validation du process (protocole et rapport) Planification : N/A (après essai formulation) Autorisation client : N/A	METH-XXX	- Demander/confirmer au client : . Il n'y aura pas de proctocle de mise en oeuvre particulier . Mise en stabilité des lots de la prochaine campagne avec cette origine => suivi en stabilité commerciale (RAP) Mise en stab en 2010		
09GM037	NOUVEAU FOURNISSEUR DE CAISSES : Nouveau fournisseur = Emin Leydier code 56637 NOUVEAU DELAI : Attente de mise en contrôle des caisses à réception Produits concernés : tous les produits	XXX	ACHAT	12/06/2009	12/06/2009	Information client Via Revue Annuelle Produit	AQ -XXX		12/06/2009	En attente
					31/07/2009	Essai de machinabilité ADC	TRANSP-XXX	à titre d'essai sont commandé : -2500 caisses code 227486, -2500 caisses code 126675 -3500 caisses code 400804 --> Essai concluant	20/11/2009	
					31/07/2009	Définition spécifications articles (note article) => S'assurer que la modification des spécifications articles n'a pas une incidence sur l'encaissage, la paletisation ,etc.	METH-XXX	Recu fiche technique caisse 227486		
					31/07/2009	Rapport d'essai nouvel ADC	TRANSP-XXX	à titre d'essai sont commandé : -2500 caisses code 227486, -2500 caisses code 126675 -3500 caisses code 400804		
					31/10/2009	Agrément fournisseur - Questionnaire fournisseur (ADC) : - Cahier des charges fournisseur ADC : - Planification d'audit :	AQ-XXX			
					31/07/2009	Modification procédure / mode opératoire - Envoi procédure de délégation de prélèvement - Mise à jour de la procédure CQ PR 99 501 (délégation)	CQ-XXX	Modification procédure de prélèvement, Les caisses doivent être un article soumis à contrôle : 1 échantillon par palette disponible (contrôle du nombre de canelure et de l'impression du code article)		
09GM048	MODIFICATION DE METHODE D'ANALYSE Changement de méthode de dosage des principes actifs dans le Delai repoussé : attente info client Produits concernés :	XXX	CQ	26/08/2009	30/09/2009	Vérification de l'impact pharmaceutique	CQ -XXX	Demande de variation effectuée par		En attente
					26/08/2009	Validation analytique (protocole et rapport)	CQ-XXX	VR 09 015	26/08/2009	
					31/12/2009	Modification procédure / mode opératoire	CQ-XXX	Modification procédure CQ PF 01 591 () et CQ PF 01 578 () : à faire dès accord autorité		
					31/12/2009	Création/Modification des standards	CQ-XXX	A évaluer		
					31/12/2009	Test de stabilité (commerciales, ICH)	CQ-XXX	Un lot à mettre en stabilité		

Demande	Nature de la Modification	Demandeur	Service	Date de la Demande	Date de réalisation souhaitée	Actions à réaliser	Responsable	Observations	Date de Cloture	Utilisable Dès la 1ère Fois
					31/12/2009	Création d'un code article et note article	TRANSP-XXX	Les destinations utilisant la nouvelle méthode nécessitent un changement de code article (contrôle après QS à la théorie)		
09GM049	NOUVEAU LOGICIEL D'IDENTIFICATION DES BACT2RIES Ajout d'un nouveau système d'identification des bactéries (en plus du logiciel API) : système remel (société OXOID) Produits concernés : Tous les produits nécessitant une microbiologie	XXX	CQ	26/08/2009	26/08/2009	Vérification de l'impact pharmaceutique	AQ -XXX	Utilisation des deux logiciels pour comparaison des résultats jusqu'à janvier 2010.	26/08/2009	En attente
					15/09/2009	Modification/Développement informatique	INF-XXX	Installation du logiciel sur l'ordinateur situé en microbiologie.		
					31/01/2010	Validation Informatique (QP)	CQ -XXX	. Documents de validation à recevoir du fournisseur . Réalisation des identifications avec les deux système jusqu'à fin décembre 2009. Puis réalisation d'un rapport.		
09GM054	NOUVEAU MATERIEL CONTROLE QUALITE : - Achat d'un nouvel appareil de laboratoire : viscosimètre rheolab d'ANTON PAAR.	XXX	CQ	16/09/2009	16/09/2009	Rédaction d'un Cahier des Charges	CQ -XXX	Choix effectué selon les besoins clients viscosimètre rheolab d'ANTON PAAR	16/09/2009	En attente
					16/09/2009	Vérification de l'impact pharmaceutique	AQ -XXX	A ajouter à l'état des lieux	16/09/2009	
					31/10/2009	Qualification matériel Contrôle Qualité	CQ -XXX	. Qualification interne : RQ 09 020/00 approuvé le 18/11/09	18/11/2009	
					31/10/2009	Modification procédure / mode opératoire	CQ -XXX	Créer procédure d'utilisation		

ANNEXE 4 : TABLEAU DE SYNTHESE DES CHANGE CONTROL EN RETARD

SUIVI DES CHANGES CONTROLS EN ATTENTE

					SERVICES CONCERNES PAR LE RETARD									
ANNEE DE DEMANDE	**N°CC**	**NATURE DE LA MODIFICATION**	**COMMENTAIRES**	**DATE DE CLOTURE INTIALE**	**AQ**	**CQ**	**TRANSP/ METHODE**	**ACHAT**	**SERVICE CLIENT**	**ST**	**INFORMATIQ**	**SECURITE ENVIROMNT**	**PROD**	**MAGASIN**
2006	06GM046	REMPLACEMENT DES TRICOLAIRES D'ALIMENTATION DES BUSES PAR DES FLEXIBLES EN SILICONE	delai repoussé : budget 2010	31/12/2009			x						x	
2006	06GM052	PRODUIT : MODIFICATION DE SPECIFICATION DU MODE OPERATOIRE DE FABRICATION	delai repoussé : en attente reponse client	31/12/2006			x		x					
2006	06GM0089	PRODUIT : MODIFICATION DE LA FORMULE AROME CARAMEL	a la demande du client modification à réaliser en 2010	31/12/2007		x	x					x		
2007	07GM031	PRODUIT STICK 10ML / CREATION D'UN NOUVEAU PRODUIT	delai repoussé : en attente de signature du cdc chez le client	30/03/2008	x				x					
2007	07GM032	PRODUIT / CREATION D'UN NOUVEAU PRODUIT	delai repoussé : en attente signature client	30/08/2007	x				x					
2007	07GM076	PRODUIT : MODIFICATION DE METHODE D'ANALYSE	delai repoussé : attente info client	31/12/2009					x					
2007	07GM079	PRODUIT STICK : CREATION D'UN NOUVEAU PRODUIT (NOUVELLE AROMATISATION)		31/12/2007	x	x	x					x		
2008	08GM001	MISE EN PLACE DU MARQUAGE DATA MATRIX		31/12/2011										
2008	08GM010	PRODUIT : CREATION D'UN NOUVEAU PRODUIT : ETUI DE 10 AMPOULES DE 10ml	nouveau delai : attente accord client pour effectuer le conditionnement secondaire	30/01/2010	x	x	x	x						
2008	08GM011	PRODUIT : AGREMENT D'UN NOUVEAU FOURNISSEUR/FABRICANT POUR LE PA	nouveau delai : premier lot rélaisé en 05/2009	31/12/2009		x	x							
2008	08GM018	PRODUIT : MODIFICATION DU PROCESS DE FABRICATION : SUPPRESSION DU TEST DE L4INTEGRITE DU FILTRE LORS DE LA FILTRATION CLARIFIANTE	nouveau delai : en attente de la descision client	31/12/2009			x							
2008	08GM020	MODIFICATION DU SYSTEME D'AGITATION DU TANK T40	nouveau delai : attente realisation de tous les porduits dans ce tank	31/12/2009			x							
2008	08GM026	PRODUIT/ AGREMENT NOUVEAU FOURNISSEUR MP : ACIDE ASCORBIQUE	nouveau delai : mise en stabilité 2010	30/04/2008			x							
2008	08GM033	REMPLACEMENT DU LOGICIEL D'IMPRESSION DES ETIQUETTES ET VIGNETTES		30/08/2008							x			
2008	08GM043	PRODUIT : AGREMENT D'UN NOUVEAU FOURNISSEUR MP : ACIDE ASCORBIQUE		30/07/2008	x									
2008	08GM045	PRODUIT: CREATION D'UN NOUVEAU PRODUIT	delai repoussé : attente info client	30/12/2009			x					x		
2008	08GM061	PRODUIT : MISE EN PLACE D'UN FILTRE METALLIQUE DE 315MICRONS EN BAS DE LA CUVE DE STOCKAGE		31/12/2008			x							
2008	08GM066	PRODUIT : DEVELOPPEMENT D'UN NOUVEAU PRODUIT	delai repoussé : pas de nouvelle du client	01/07/2009	x	x	x					x		

SUIVI DES CHANGES CONTROLS EN ATTENTE

					SERVICES CONCERNES PAR LE RETARD									
ANNEE DE DEMANDE	**N°CC**	**NATURE DE LA MODIFICATION**	**COMMENTAIRES**	**DATE DE CLOTURE INTIALE**	**AQ**	**CQ**	**TRANSP/ METHODE**	**ACHAT**	**SERVICE CLIENT**	**ST**	**INFORMATIQ**	**SECURITE ENVIROMNT**	**PROD**	**MAGASIN**
2008	08GM068	PRODUIT : NOUVEAU PRODUIT : 30 STICKS DE 6,5ml		01/08/2009			x		x?					
2008	08GM069	PRODUIT : NOUVEAU PRODUIT : 30 STICKS DE 10ml	nouveau delai : 3eme lot fevrier 2010	31/01/2010	x	x	x		x			x		
2009	09GM009	REMPLACEMENT DES FILTRES DU SECOND ETAGE DE LA CENTRALE DE CLIMATISATION D PAR DES FILTRES DE QUALITE SUPERIEUR		31/03/2009						x				
2009	09GM013	PRODUIT : AJOUT D'UNE LIGNE DE CONDITIONNEMENT - PHOSPHALUGEL SORBITOL EN LIGNE SACHET N°8		05/06/2009			x							
2009	09GM017	PRODUIT : DEPLACEMENT LIGNE DE CONDI STICK / SUPPRESSION LIGNE CONDI SACHET N°4		01/07/2009	x		x			x				
2009	09GM019	MODIFICATION LIGNE STICK 1 : INSTALLATION D'UN SYSTEME DE COMPTAGE ET D'UNE ENCARTONNEUSE		30/09/2009	x		x		x	x				
2009	09GM020	MODIFICATION REGLEMENTATION SECURITE		31/12/2015										
2009	09GM021	CHANGEMENT DE SOCIETE DE PRESTATION POUR LE NETTOYAGE		31/05/2009			x							
2009	09GM027	PRODUIT : TRANSFERT DE LA LIGNE DE CONDITIONNEMENT LIGNE SACHET N°4 A N°2		31/12/2010										
2009	09GM030	MODIFICATION DE LA STATION DE NETTOYAGE EN PLACE N°1		31/12/2009								x		
2009	09GM034	PRODUIT : VALIDATION DU STOCKAGE ET REALISATION DU 3eme LOT	delai reporté par le client	31/09/2009			x							
2009	09GM037	NOUVEAU FOURNISSEUR DE CAISSES (EMIN LEYDIER)	nouveau delai : attente de mise en contrôle des caisses à reception	31/10/2009	x	x	x							
2009	09GM038	REGULARISATION AGREMENT ARTICLE DE CONDITIONNEMENT SECONDAIRE ET TERTIAIRE		31/07/2009	x									
2009	09GM041	MODIFICATION DE LA SPECIFICATION DU DOSAGE DU SORBATE DE POTASSIUM (STABILITE)		31/12/2011										
2009	09GM042	PRODUIT : NOUVEAU PRODUIT		31/03/2010	x	x	x	x						

SUIVI DES CHANGES CONTROLS EN ATTENTE

					SERVICES CONCERNES PAR LE RETARD									
ANNEE DE DEMANDE	**N°CC**	**NATURE DE LA MODIFICATION**	**COMMENTAIRES**	**DATE DE CLOTURE INTIALE**	**AQ**	**CQ**	**TRANSP/ METHODE**	**ACHAT**	**SERVICE CLIENT**	**ST**	**INFORMATIQ**	**SECURITE ENVIROMNT**	**PROD**	**MAGASIN**
2009	09GM044	REGULARISATION AGREMENT PRINCIPE ACTIF		31/07/2010	x									
2009	09GM046	MODIFICATION DE LA STATION DE PRODUCTION D'EAU PURIFIEE		30/09/2009						x				
2009	09GM048	PRODUIT : MODIFICATION DE METHODE D'ANALYSE DOSAGE PA	delai repoussé : attente info client	31/12/2009		x	x							
2009	09GM049	NOUVEAU LOGICIEL D'IDENTIFICATION DES BACTERIES		31/01/2010		x					x			
2009	09GM050	MODIFICATION D'IINSTALLATION : AJOUT FILTRES STERILES AU NIVEAU DE POUSSE D'AIR DES MELANGEURS T22.T22A.T22B.NEP GEL1.NEP GEL3 ET ARRIVEE AZOTE MOLTOMAT		31/12/2009		x				x				
2009	09GM053	PRODUIT : MODIFICATION TAILLE DE LOT		31/12/2010										
2009	09GM054	ACHAT D'UN NOUVEAU VISCOSIMETRE RHEOLAB D'ANTON PAAR		31/10/2009		x								
2009	09GM055	PRODUIT: MODIFICATION DES LOCAUX		30/09/2009						x				
2009	09GM057	NOUVEL ESSAI PRODUIT (client)		31/12/2009			x							
2009	09GM060	PRODUIT : MODIFICATION DE STOCKAGE DE PRODUIT FINI		30/10/2009			x							
2009	09GM061	PRODUIT : MODIFICATION METHODOLOGIE CONTRÔLE BLOQUANT PA		30/10/2009			x							
2009	09GM062	MODIFICATION DU SYTEME DE SUIVI DES TEMPERATURES AUX MAGASINS DE RECEPTION, EXPEDITION		30/04/2010										
2009	09GM063	PRODUIT : NOUVEAU PRODUIT		31/12/2010										
2009	09GM064	MODIFICATION DE METHODE ANALYTIQUE : MESURE DE LA VISCOSITE	delai repoussé : mise en place retardée sur certains produits	31/12/2009		x								
2009	09GM065	SUPPRESSION D'UNE RUBRIQUE ICPE		31/01/2010								x		
2009	09GM066	NOUVEAU FOURNISSEUR DE MILIEUX DE CULTURE		??										
2009	09GM067	MODIFICATON SYSTEME AGITATION T48 ET T49 : PASSAGE A UNE SEULE VITESSE D'AGITATION		31/12/2009			x			x				

SUIVI DES CHANGES CONTROLS EN ATTENTE

					SERVICES CONCERNES PAR LE RETARD									
ANNEE DE DEMANDE	**N°CC**	**NATURE DE LA MODIFICATION**	**COMMENTAIRES**	**DATE DE CLOTURE INTIALE**	**AQ**	**CQ**	**TRANSP/ METHODE**	**ACHAT**	**SERVICE CLIENT**	**ST**	**INFORMATIQ**	**SECURITE ENVIROMNT**	**PROD**	**MAGASIN**
2009	09GM069	AJOUT DU CONTRÔLE DE CAISSE A RECEPTION		31/01/2010		x	x	x						
2009	09GM070	MODIFICATION DES BUSES DE NETTOYAGE		30/07/2010										
2009	09GM071	REMPLACEMENT DE LA BASE DE DONNES DOCUMENTAIRE		30/03/2010	x									
2009	09GM072	PRODUIT : MODIFICATION DE LA METHODE DE CONTRÔLE DES PIPETTES		31/12/2010										
2009	09GM073	PRODUIT : MODIFICATION DU LOGICIEL DE GESTION CLIENT (client)		31/12/2009	x									

ANNEXE 5 : EXEMPLE DE TABLEAU DE SYNTHESE PAR SERVICE

ANNEE DE DEMANDE	N° CC	NATURE DE LA MODIFICATION	COMMENTAIRES INSCRITS DANS LE CHANGE CONTROL		DATE DE CLOTURE INTIALE	QUESTION	REPONSE DES SERVICES TECHNIQUES si les modifications ont été réalisées , merci de me communiquer les références et version des documents concernés
2009	09GM009	REMPLACEMENT DES FILTRES DU SECOND ETAGE DE LA CENTRALE DE CLIMATISATION D PAR DES FILTRES DE QUALITE SUPERIEUR	les filtres sont stockés en attendant le prochain changement sur alarme GTC	qualification d'installation : qualification de modification à réaliser à la mise en place	31/03/2009	le changement est il programmé? Si oui quand aura-t-il lieu?	
				qualification opérationnelle : qualification de modification à realiser à la mise en place	31/03/2009		
2009	09GM017	SALLE 5 : DEPLACEMENT LIGNE DE CONDI STICK / SUPPRESSION LIGNE CONDI SACHET N°4	qualification d'installation : qualification de modification de la ligne stick 1 à realiser - protocole approuvé le 17/06/09 ST QM 04 087/01		19/06/2009	la qualification a -t-elle été realisée?	
			qualification operationnelle : qualification de modification de la ligne stick 1 à realiser - protocole approuvé le 17/06/09 ST QM 04 087/01		19/06/2009	la qualification a -t-elle été realisée?	
			mise à jour/creation des plans d'installation : mise à jour des plans à réaliser		19/06/2009	la mise à jour des plans a-t-elle été effectuée?	
2009	09GM019	MODIFICATION LIGNE STICK 1 : INSTALLATION D'UN SYSTEME DE COMPTAGE ET D'UNE ENCARTONNEUSE	qualification d'installation : à realiser		30/09/2009	la qualification a -t-elle été realisée?	
			qualification operationnelle : à realiser		30/09/2009	la qualification a -t-elle été realisée?	
			mise à jour/creation des plans d'installation : mise à jour des plans à réaliser		30/09/2009	la mise à jour des plans a-t-elle été effectuée?	
2009	09GM046	MODIFICATION DE LA STATION DE PRODUCTION D'EAU PURIFIEE	mise à jour/creation des plans d'installation : mise à jour plan station eau		30/09/2009	la mise à jour des plans a-t-elle été effectuée?	
			modification procédure / mode opératoire : preventif remplacement des filtres1 fois par an ou sur alarme delta P mise à jour de la procédure de gestion de la station d'eau		30/09/2009	la modification a-t-elle été effectuée?	
2009	09GM050	MODIFICATION D'IINSTALLATION : AJOUT FILTRES STERILES AU NIVEAU DE POUSSE D'AIR DES MELANGEURS T22.T22A.T22B.NEP GEL1.NEP GEL3 ET ARRIVEE AZOTE MOLTOMAT	modification de l'installation : à réaliser		31/12/2009	la modification a-t-elle été effectuée?	
			mise à jour / création des plans d'installation : mise à jour des plans à realiser		31/12/2009	la mise à jour des plans a-t-elle été effectuée?	
2009	09GM055	XXX : MODIFICATION DES LOCAUX	qualification d'installation : qualification de la staion de climatisation G		30/09/2009	la qualification a -t-elle été realisée?	
			qualification operationnelle de la station de climatisation G		30/09/2009	la qualification a -t-elle été realisée?	
2009	09GM067	MODIFICATON SYSTEME AGITATION T48 ET T49 : PASSAGE A UNE SEULE VITESSE D'AGITATION	modification procédure / mode operatoire : mettre 2 vitesses sur la fiche de vie et la description de chaine de mesure		31/12/2009	la modification a-t-elle été effectuée?	

ANNEXE 6 : TABLEAU BILAN FINAL DES CHANGE CONTROL EN ATTENTE EN MARS 2010

BILAN DES CHANGES CONTROL EN RETARD AU 05/03/2010

change controls concerné : 2006 à 2009

CODE COULEUR

en attente
en cours
proposition d'annuler
cloturer
à clorturer

ANNEE DE DEMANDE	N°CC	NATURE DE LA MODIFICATION	COMMENTAIRES déjà inscrits lors de l'extraction mars 2010	DATE DE CLOTURE INTIALE	SERVICES AYANT DES ACTIONS EN COURS	CONCLUSION	NOUVEAU DELAI	STATUT
2006	06GM046	REMPLACEMENT DES TRICOLAIRES D'ALIMENTATION DES BUSES PAR DES FLEXIBLES EN SILICONE	delai repoussé : budget 2010	31/12/2009	production transposition	faire un point fin 2010	31/12/2010	en attente
2006	06GM052	produit x : MODIFICATION DE SPECIFICATION DU MODE OPERATOIRE DE FABRICATION	delai repoussé : en attente reponse client	31/12/2006	service client transposition	attente réponse client	/	en attente
2006	06GM089	produit x : MODIFICATION DE LA FORMULE AROME CARAMEL	a la demande du client modification à réaliser en 2010	31/12/2007	transposition control qualité	faire un point fin 2010	31/12/2010	en attente
2007	07GM031	produit x STICK 10ML / CREATION D'UN NOUVEAU PRODUIT	delai repoussé : en attente de signature du cdc chez le client	30/03/2008	assurance qualité	attente client	/	en attente
2007	07GM032	produit x / CREATION D'UN NOUVEAU PRODUIT	delai repoussé : en attente signature client	30/08/2007	assurance qualité	attente client	/	en attente
2007	07GM076	produit x : MODIFICATION DE METHODE D'ANALYSE	delai repoussé : attente info client	31/12/2009		bilan non réalisé pour ce change control		en attente
2007	07GM079	produit x : CREATION D'UN NOUVEAU PRODUIT (NOUVELLE AROMATISATION)		31/12/2007	transposition assurance qualité	rapport de validation en cours modification du cahier des charges en cours faire un point fin juin 2010		en attente
2008	08GM001	MISE EN PLACE DU MARQUAGE DATA MATRIX		31/12/2011			/	en cours
2008	08GM010	produit x : CREATION D'UN NOUVEAU PRODUIT : ETUI DE 10 AMPOULES DE 10ml	nouveau delai : attente accord client pour effectuer le conditionnement secondaire	30/01/2010	transposition	attente client		en attente
2008	08GM011	produit x : AGREMENT D'UN NOUVEAU FOURNISSEUR/FABRICANT POUR LE PA	nouveau delai : premier lot rélaisé en 05/2009	31/12/2009	control qualité	stabilité en cours - fin de stabilité et rapport 2012	31/07/2012	en attente
2008	08GM018	produit x : MODIFICATION DU PROCESS DE FABRICATION : SUPPRESSION DU TEST DE L4INTEGRITE DU FILTRE LORS DE LA FILTRATION CLARIFIANTE	nouveau delai : en attente de la descision client	31/12/2009	N/A	N/A refus de la modification par le client	/	ANNULE
2008	08GM020	MODIFICATION DU SYSTEME D'AGITATION DU TANK T40	nouveau delai : attente realisation de tous les produits dans ce tank	31/12/2009	transposition control qualité	produit 1 - n'est plus concerné par la modification en attente de realisation des 3 lots pour tous les porduits	31/12/2010	en attente
2008	08GM026	produit x / AGREMENT NOUVEAU FOURNISSEUR MP : ACIDE ASCORBIQUE	nouveau delai : mise en stabilité 2010	30/04/2008	transposition control qualité	stabilité en cours - fin de stabilité et rapport 2013	31/12/2013	en attente
2008	08GM033	REMPLACEMENT DU LOGICIEL D'IMPRESSION DES ETIQUETTES ET VIGNETTES		30/08/2008	control qualité	validation informatique en cours - prévue pour juillet 2010	31/07/2010	en attente
2008	08GM043	produit x : AGREMENT D'UN NOUVEAU FOURNISSEUR MP : ACIDE ASCORBIQUE		30/07/2008	assurance qualité	agrément en cours	31/12/2010	en attente

ANNEE DE DEMANDE	N°CC	NATURE DE LA MODIFICATION	COMMENTAIRES déjà inscrits lors de l'extraction mars 2010	DATE DE CLOTURE INTIALE	SERVICES AYANT DES ACTIONS EN COURS	CONCLUSION	NOUVEAU DELAI	STATUT
2008	08GM045	produit x : CREATION D'UN NOUVEAU PRODUIT	delai repoussé : attente info client	30/12/2009		toujours en attente client attente confirmation PR pour annulation		proposition d'ANNULER
2008	08GM061	produit x : MISE EN PLACE D'UN FILTRE METALLIQUE DE 315MICRONS EN BAS DE LA CUVE DE STOCKAGE		31/12/2008				CLOTURE
2008	08GM066	produit x : DEVELOPPEMENT D'UN NOUVEAU PRODUIT	delai repoussé : pas de nouvelle du client	01/07/2009		toujours en attente client attente confirmation PR pour annulation		proposition d'ANNULER
2008	08GM068	produit x : NOUVEAU PRODUIT : 30 STICKS DE 6,5ml		01/08/2009	sécurité-environnement	nettoyage tres difficile stockage sur palette bois -> solution de remplacement à determiner		en attente
2008	08GM069	produit x : NOUVEAU PRODUIT : 30 STICKS DE 10ml	nouveau delai : 3eme lot fevrier 2010	31/01/2010				CLOTURE
2009	09GM009	REMPLACEMENT DES FILTRES DU SECOND ETAGE DE LA CENTRALE DE CLIMATISATION D PAR DES FILTRES DE QUALITE SUPERIEUR	les filtres sont stockés en attendant le prochain changement sur alarme GTC	31/03/2009	services techniques	le changement est en cours mais en attente du remplacement de la batterie froide mi mai - nouveau delai	30/06/2010	en attente
2009	09GM013	produit x L : AJOUT D'UNE LIGNE DE CONDITIONNEMENT -produit x EN LIGNE SACHET N°8		05/06/2009	transposition	rapport de validation en cours		en attente
2009	09GM017	SALLE 5 : DEPLACEMENT LIGNE DE CONDI STICK / SUPPRESSION LIGNE CONDI SACHET N°4		01/07/2009	services techniques transposition	pour la partie ST voir change control 09GM019	30/06/2010	en attente
2009	09GM019	MODIFICATION LIGNE STICK 1 : INSTALLATION D'UN SYSTEME DE COMPTAGE ET D'UNE ENCARTONNEUSE		30/09/2009	services techniques	en cours	30/06/2010	en attente
2009	09GM020	MODIFICATION REGLEMENTATION SECURITE		31/12/2015				en cours
2009	09GM021	CHANGEMENT DE SOCIETE DE PRESTATION POUR LE NETTOYAGE		31/05/2009				A CLOTURER
2009	09GM027	produit x : TRANSFERT DE LA LIGNE DE CONDITIONNEMENT LIGNE SACHET N°4 A N°2		31/12/2010				en cours
2009	09GM030	MODIFICATION DE LA STATION DE NETTOYAGE EN PLACE N°1		31/12/2009				CLOTURE
2009	09GM034	produit x : VALIDATION DU STOCKAGE ET REALISATION DU 3eme LOT	delai reporté par le client	31/09/2009	transposition	reprogrammé sur 2010 - en attente confirmation client		en attente

ANNEE DE DEMANDE	N°CC	NATURE DE LA MODIFICATION	COMMENTAIRES déjà inscrits lors de l'extraction mars 2010	DATE DE CLOTURE INTIALE	SERVICES AYANT DES ACTIONS EN COURS	CONCLUSION	NOUVEAU DELAI	STATUT
2009	09GM037	NOUVEAU FOURNISSEUR DE CAISSES (EMIN LEYDIER)	nouveau delai : attente de mise en contrôle des caisses à reception	31/10/2009	methodes transposition assurance qualité control qualité	attente de la mise en œuvre du control des caisse à reception voir Change control 09GM069 **attente point CQ**		en attente
2009	09GM038	REGULARISATION AGREMENT ARTICLE DE CONDITIONNEMENT SECONDAIRE ET TERTIAIRE		31/07/2009				CLOTURE
2009	09GM041	MODIFICATION DE LA SPECIFICATION DU DOSAGE DU SORBATE DE POTASSIUM (STABILITE)		31/12/2011				en cours
2009	09GM042	produit x EN STICK : NOUVEAU PRODUIT		31/03/2010				en cours
2009	09GM044	REGULARISATION AGREMENT PRINCIPE ACTIF		31/07/2010		point à faire		en cours
2009	09GM046	MODIFICATION DE LA STATION DE PRODUCTION D'EAU PURIFIEE		30/09/2009				A CLOTURER
2009	09GM047	MODIFICATION D'UNE METHODE D'ANALYSE CHANGEMENT D'UNE METHODE DE DOSAGE DES CONSERVATEURS SUR LE produit x				bilan non réalisé pour ce change control		en attente
2009	09GM048	produit x : MODIFICATION DE METHODE D'ANALYSE DOSAGE PA	delai repoussé : attente info client	31/12/2009		bilan non réalisé pour ce change control		en attente
2009	09GM049	NOUVEAU LOGICIEL D'IDENTIFICATION DES BACTERIES		31/01/2010				CLOTURE
2009	09GM050	MODIFICATION D'IINSTALLATION : AJOUT FILTRES STERILES AU NIVEAU DE POUSSE D'AIR DES MELANGEURS T22.T22A.T22B.NEP GEL1.NEP GEL3 ET ARRIVEE AZOTE MOLTOMAT		31/12/2009	services techniques	fait pour T22B et ligne stick		en attente
2009	09GM053	produit x : MODIFICATION TAILLE DE LOT		31/12/2010				en cours
2009	09GM054	ACHAT D'UN NOUVEAU VISCOSIMETRE RHEOLAB D'ANTON PAAR		31/10/2009				CLOTURE
2009	09GM055	produit x : MODIFICATION DES LOCAUX		30/09/2009				A CLOTURER
2009	09GM057	NOUVEL ESSAI PRODUIT (client)		31/12/2009	sécurité-environnement transposition	attente client		en attente

ANNEE DE DEMANDE	N°CC	NATURE DE LA MODIFICATION	COMMENTAIRES déjà inscrits lors de l'extraction mars 2010	DATE DE CLOTURE INTIALE	SERVICES AYANT DES ACTIONS EN COURS	CONCLUSION	NOUVEAU DELAI	STATUT
2009	09GM060	produit x : MODIFICATION DE STOCKAGE DE PRODUIT FINI	delai repoussé en attente de commande afin de terminer la validation	30/10/2009	transposition	**modification du change control : stockage en containers polyethylene pour faciliter le nettoyage** delai repoussé : attente de commande du troisieme lot pour validation		en attente
2009	09GM061	produit x : MODIFICATION METHODOLOGIE CONTRÔLE BLOQUANT PA		30/10/2009	transposition	attente de 3 lots pour validation		en attente
2009	09GM062	MODIFICATION DU SYTEME DE SUIVI DES TEMPERATURES AUX MAGASINS DE RECEPTION, EXPEDITION		30/04/2010	magasin reception magasin expedition	envoi mail pour suivi le 19/05/2010		en attente
2009	09GM063	produit x : NOUVEAU PRODUIT		31/12/2010				en cours
2009	09GM064	MODIFICATION DE METHODE ANALYTIQUE : MESURE DE LA VISCOSITE	delai repoussé : mise en place retardée sur certains produits	31/12/2009				CLOTURE
2009	09GM065	SUPPRESSION D'UNE RUBRIQUE ICPE		31/01/2010				CLOTURE
2009	09GM066	NOUVEAU FOURNISSEUR DE MILIEUX DE CULTURE		31/01/2010		items SME	30/06/2010	en attente
2009	09GM067	MODIFICATON SYSTEME AGITATION T48 ET T49 : PASSAGE A UNE SEULE VITESSE D'AGITATION		31/12/2009				A CLOTURER
2009	09GM069	AJOUT DU CONTRÔLE DE CAISSE A RECEPTION		31/01/2010		**attente point CQ**		en attente
2009	09GM070	MODIFICATION DES BUSES DE NETTOYAGE		30/07/2010				en cours
2009	09GM071	REMPLACEMENT DE LA BASE DE DONNES DOCUMENTAIRE		30/03/2010	assurance qualité	en cours de validation informatique		en attente
2009	09GM072	produit x : MODIFICATION DE LA METHODE DE CONTRÔLE DES PIPETTES		31/12/2010				en cours
2009	09GM073	produit x : MODIFICATION DU LOGICIEL DE GESTION CLIENT		31/12/2009				A CLOTURER

CHANGE CONTROL CLOTURE LE 18/05/2010

ANNEE DE DEMANDE	N°CC	NATURE DE LA MODIFICATION	COMMENTAIRES déjà inscrits lors de l'extraction mars 2010	DATE DE CLOTURE INTIALE	SERVICES AYANT DES ACTIONS EN COURS	CONCLUSION	NOUVEAU DELAI	STATUT
2008	08GM061	produit x : MISE EN PLACE D'UN FILTRE METALLIQUE DE 315MICRONS EN BAS DE LA CUVE DE STOCKAGE		31/12/2008				CLOTURE
2008	08GM069	produit x : NOUVEAU PRODUIT : 30 STICKS DE 10ml	nouveau delai : 3eme lot fevrier 2010	31/01/2010				CLOTURE
2009	09GM030	MODIFICATION DE LA STATION DE NETTOYAGE EN PLACE N°1		31/12/2009				CLOTURE
2009	09GM038	REGULARISATION AGREMENT ARTICLE DE CONDITIONNEMENT SECONDAIRE ET TERTIAIRE		31/07/2009				CLOTURE
2009	09GM049	NOUVEAU LOGICIEL D'IDENTIFICATION DES BACTERIES		31/01/2010				CLOTURE
2009	09GM054	ACHAT D'UN NOUVEAU VISCOSIMETRE RHEOLAB D'ANTON PAAR		31/10/2009				CLOTURE
2009	09GM064	MODIFICATION DE METHODE ANALYTIQUE : MESURE DE LA VISCOSITE	delai repoussé : mise en place retardée sur certains produits	31/12/2009				CLOTURE
2009	09GM065	SUPPRESSION D'UNE RUBRIQUE ICPE		31/01/2010				CLOTURE

CHANGE CONTROL A CLOTURER

ANNEE DE DEMANDE	N°CC	NATURE DE LA MODIFICATION	COMMENTAIRES déjà inscrits lors de l'extraction mars 2010	DATE DE CLOTURE INTIALE	SERVICES AYANT DES ACTIONS EN COURS	CONCLUSION	NOUVEAU DELAI	STATUT
2009	09GM021	CHANGEMENT DE SOCIETE DE PRESTATION POUR LE NETTOYAGE		31/05/2009				A CLOTURER
2009	09GM046	MODIFICATION DE LA STATION DE PRODUCTION D'EAU PURIFIEE		30/09/2009				A CLOTURER
2009	09GM055	produit x : MODIFICATION DES LOCAUX		30/09/2009				A CLOTURER
2009	09GM067	MODIFICATON SYSTEME AGITATION T48 ET T49 : PASSAGE A UNE SEULE VITESSE D'AGITATION		31/12/2009				A CLOTURER
2009	09GM073	produit x : MODIFICATION DU LOGICIEL DE GESTION CLIENT		31/12/2009				A CLOTURER

CHANGE CONTROL EN ATTENTE (delai initial de réalisation depassé)

ANNEE DE DEMANDE	N°CC	NATURE DE LA MODIFICATION	COMMENTAIRES déjà inscrits lors de l'extraction mars 2010	DATE DE CLOTURE INTIALE	SERVICES AYANT DES ACTIONS EN COURS	CONCLUSION	NOUVEAU DELAI	STATUT
2006	06GM046	REMPLACEMENT DES TRICOLAIRES D'ALIMENTATION DES BUSES PAR DES FLEXIBLES EN SILICONE	delai repoussé : budget 2010	31/12/2009	production transposition	faire un point fin 2010	31/12/2010	en attente
2006	06GM052	produit x : MODIFICATION DE SPECIFICATION DU MODE OPERATOIRE DE FABRICATION	delai repoussé : en attente reponse client	31/12/2006	service client transposition	attente réponse client	/	en attente
2006	06GM089	produit x : MODIFICATION DE LA FORMULE AROME CARAMEL	a la demande du client modification à réaliser en 2010	31/12/2007	transposition control qualité	faire un point fin 2010	31/12/2010	en attente
2007	07GM031	produit x STICK 10ML / CREATION D'UN NOUVEAU PRODUIT	delai repoussé : en attente de signature du cdc chez le client	30/03/2008	assurance qualité	attente client	/	en attente
2007	07GM032	produit x / CREATION D'UN NOUVEAU PRODUIT	delai repoussé : en attente signature client	30/08/2007	assurance qualité	attente client	/	en attente
2007	07GM076	produit x : MODIFICATION DE METHODE D'ANALYSE	delai repoussé : attente info client	31/12/2009		bilan non réalisé pour ce change control		en attente
2007	07GM079	produit x : CREATION D'UN NOUVEAU PRODUIT (NOUVELLE AROMATISATION)		31/12/2007	transposition assurance qualité	rapport de validation en cours modification du cahier des charges en cours faire un point fin juin 2010		en attente
2008	08GM010	produit x : CREATION D'UN NOUVEAU PRODUIT : ETUI DE 10 AMPOULES DE 10ml	nouveau delai : attente accord client pour effectuer le conditionnement secondaire	30/01/2010	transposition	attente client		en attente
2008	08GM011	produit x : AGREMENT D'UN NOUVEAU FOURNISSEUR/FABRICANT POUR LE PA	nouveau delai : premier lot rélaisé en 05/2009	31/12/2009	control qualité	stabilité en cours - fin de stabilité et rapport 2012	31/07/2012	en attente
2008	08GM020	MODIFICATION DU SYSTEME D'AGITATION DU TANK T40	nouveau delai : attente realisation de tous les produits dans ce tank	31/12/2009	transposition control qualité	produit 1 - n'est plus concerné par la modification en attente de realisation des 3 lots pour tous les porduits	31/12/2010	en attente
2008	08GM026	produit x / AGREMENT NOUVEAU FOURNISSEUR MP : ACIDE ASCORBIQUE	nouveau delai : mise en stabilité 2010	30/04/2008	transposition control qualité	stabilité en cours - fin de stabilité et rapport 2013	31/12/2013	en attente
2008	08GM033	REMPLACEMENT DU LOGICIEL D'IMPRESSION DES ETIQUETTES ET VIGNETTES		30/08/2008	control qualité	validation informatique en cours - prévue pour juillet 2010	31/07/2010	en attente
2008	08GM043	produit x : AGREMENT D'UN NOUVEAU FOURNISSEUR MP : ACIDE ASCORBIQUE		30/07/2008	assurance qualité	agrément en cours	31/12/2010	en attente
2008	08GM068	produit x : NOUVEAU PRODUIT : 30 STICKS DE 6,5ml		01/08/2009	sécurité-environnement	nettoyage tres difficile stockage sur palette bois -> solution de remplacement à determiner		en attente
2009	09GM009	REMPLACEMENT DES FILTRES DU SECOND ETAGE DE LA CENTRALE DE CLIMATISATION D PAR DES FILTRES DE QUALITE SUPERIEUR	les filtres sont stockés en attendant le prochain changement sur alarme GTC	31/03/2009	services techniques	le changement est en cours mais en attente du remplacement de la batterie froide mi mai - nouveau delai	30/06/2010	en attente
2009	09GM013	produit x L : AJOUT D'UNE LIGNE DE CONDITIONNEMENT - produit x EN LIGNE SACHET N°8		05/06/2009	transposition	rapport de validation en cours		en attente
2009	09GM017	SALLE 5 : DEPLACEMENT LIGNE DE CONDI STICK / SUPPRESSION LIGNE CONDI SACHET N°4		01/07/2009	services techniques transposition	pour la partie ST voir change control 09GM019	30/06/2010	en attente
2009	09GM019	MODIFICATION LIGNE STICK 1 : INSTALLATION D'UN SYSTEME DE COMPTAGE ET D'UNE ENCARTONNEUSE		30/09/2009	services techniques	en cours	30/06/2010	en attente

CHANGE CONTROL EN ATTENTE (delai initial de réalisation depassé)

ANNEE DE DEMANDE	N°CC	NATURE DE LA MODIFICATION	COMMENTAIRES déjà inscrits lors de l'extraction mars 2010	DATE DE CLOTURE INTIALE	SERVICES AYANT DES ACTIONS EN COURS	CONCLUSION	NOUVEAU DELAI	STATUT
2009	09GM034	produit x : VALIDATION DU STOCKAGE ET REALISATION DU 3eme LOT	delai reporté par le client	31/09/2009	transposition	reprogrammé sur 2010 - en attente confirmation client		en attente
2009	09GM037	NOUVEAU FOURNISSEUR DE CAISSES (EMIN LEYDIER)	nouveau delai : attente de mise en contrôle des caisses à reception	31/10/2009	methodes transposition assurance qualité control qualité	attente de la mise en œuvre du control des caisse à reception voir Change control 09GM069 **attente point CQ**		en attente
2009	09GM047	MODIFICATION D'UNE METHODE D'ANALYSE CHANGEMENT D'UNE METHODE DE DOSAGE DES CONSERVATEURS SUR LE produit x				bilan non réalisé pour ce change control		en attente
2009	09GM048	produit x : MODIFICATION DE METHODE D'ANALYSE DOSAGE PA	delai repoussé : attente info client	31/12/2009		bilan non réalisé pour ce change control		en attente
2009	09GM050	MODIFICATION D'IINSTALLATION : AJOUT FILTRES STERILES AU NIVEAU DE POUSSE D'AIR DES MELANGEURS T22.T22A.T22B.NEP GEL1.NEP GEL3 ET ARRIVEE AZOTE MOLTOMAT		31/12/2009	services techniques	fait pour T22B et ligne stick		en attente
2009	09GM057	NOUVEL ESSAI PRODUIT (client)		31/12/2009	sécurité-environnement transposition	attente client		en attente
2009	09GM060	produit x : MODIFICATION DE STOCKAGE DE PRODUIT FINI	delai repoussé en attente de commande afin de terminer la validation	30/10/2009	transposition	**modification du change control : stockage en containers polyethylene pour faciliter le nettoyage** delai repoussé : attente de commande du troisieme lot pour validation		en attente
2009	09GM061	produit x : MODIFICATION METHODOLOGIE CONTRÔLE BLOQUANT		30/10/2009	transposition	attente de 3 lots pour validation		en attente
2009	09GM062	MODIFICATION DU SYTEME DE SUIVI DES TEMPERATURES AUX MAGASINS DE RECEPTION, EXPEDITION		30/04/2010	magasin reception magasin expedition	envoi mail pour suivi le 19/05/2010		en attente
2009	09GM066	NOUVEAU FOURNISSEUR DE MILIEUX DE CULTURE		31/01/2010		items SME	30/06/2010	en attente
2009	09GM069	AJOUT DU CONTRÔLE DE CAISSE A RECEPTION		31/01/2010		**attente point CQ**		en attente
2009	09GM071	REMPLACEMENT DE LA BASE DE DONNES DOCUMENTAIRE		30/03/2010	assurance qualité	en cours de validation informatique		en attente

CHANGE CONTROL EN COURS (delai de realisation initial non depassé)

ANNEE DE DEMANDE	N°CC	NATURE DE LA MODIFICATION	COMMENTAIRES déjà inscrits lors de l'extraction mars 2010	DATE DE CLOTURE INTIALE	SERVICES AYANT DES ACTIONS EN COURS	CONCLUSION	NOUVEAU DELAI	STATUT
2008	08GM001	MISE EN PLACE DU MARQUAGE DATA MATRIX		31/12/2011			/	en cours
2009	09GM020	MODIFICATION REGLEMENTATION SECURITE		31/12/2015				en cours
2009	09GM027	produit x : TRANSFERT DE LA LIGNE DE CONDITIONNEMENT LIGNE SACHET N°4 A N°2		31/12/2010				en cours
2009	09GM041	MODIFICATION DE LA SPECIFICATION DU DOSAGE DU SORBATE DE POTASSIUM (STABILITE)		31/12/2011				en cours
2009	09GM042	produit x EN STICK : NOUVEAU PRODUIT		31/03/2010				en cours
2009	09GM044	REGULARISATION AGREMENT PRINCIPE ACTIF		31/07/2010		point à faire		en cours
2009	09GM053	produit x : MODIFICATION TAILLE DE LOT		31/12/2010				en cours
2009	09GM063	produit x : NOUVEAU PRODUIT		31/12/2010				en cours
2009	09GM070	MODIFICATION DES BUSES DE NETTOYAGE		30/07/2010				en cours

CHANGE CONTROL EN COURS (delai de realisation initial non depassé)

ANNEE DE DEMANDE	N°CC	NATURE DE LA MODIFICATION	COMMENTAIRES déjà inscrits lors de l'extraction mars 2010	DATE DE CLOTURE INTIALE	SERVICES AYANT DES ACTIONS EN COURS	CONCLUSION	NOUVEAU DELAI	STATUT
2009	09GM072	produit x : MODIFICATION DE LA METHODE DE CONTRÔLE DES PIPETTES		31/12/2010				en cours

ANNEXE 7 : TABLEAU D'ANALYSE DES 27 DEMANDES DE MODIFICATION

Annexe 7 : Tableau d'analyse de 27 demandes de modifications

demande	nom du demandeur /service demandeur	situaltion actuelle	delai de réalisation	nature de la demande	raison de la demande	situation future	équipements / produits concernés	codes articles/ références documents	actions à mettre en place	total	évaluation de la demande de modification
1	1	0	0	1	0	0	1	1	0	4	partiellement complète
2	1	0	0	1	0	0	1	1	0	4	partiellement complète
3	1	1	0	1	1	1	1	0	0	6	partiellement complète
4	1	1	1	1	1	1	1	1	0	8	complète
5	1	0	0	1	1	0	1	0	0	4	partiellement complète
6	1	0	0	1	0	0	1	0	1	4	partiellement complète
7	1	1	0	1	1	1	1	1	1	8	complète
8	1	0	0	1	0	0	1	0	1	4	partiellement complète
9	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	incomplète
10	1	1	0	1	1	1	1	0	1	7	complète
11	1	1	0	1	0	0	1	0	1	5	partiellement complète
12	1	1	0	1	1	1	1	1	1	8	complète
13	1	1	0	1	1	1	0	0	1	6	partiellement complète
14	1	1	0	1	1	1	1	1	1	8	partiellement complète
15	1	1	0	1	0	0	1	1	1	6	partiellement complète
16	1	1	1	1	1	0	1	0	1	7	partiellement complète
17	1	1	0	1	1	0	1	1	0	6	partiellement complète
18	1	1	0	1	0	0	1	0	0	4	partiellement complète
19	1	0	0	1	0	1	1	1	1	6	partiellement complète
20	1	1	0	1	0	1	1	1	1	7	partiellement complète
21	1	1	0	1	0	1	0	1	0	5	partiellement complète
22	1	0	0	1	1	1	1	1	0	6	partiellement complète
23	1	1	0	1	1	1	1	1	0	7	partiellement complète
24	1	1	0	1	1	1	0	1	0	6	partiellement complète
25	1	0	0	1	1	1	1	0	0	5	partiellement complète
26	1	1	0	1	1	1	1	0	0	6	partiellement complète
27	1	1	0	1	0	1	0	0	0	4	partiellement complète
total	27	18	2	26	15	16	22	14	12	152	
pourcentage de conformité	100,00%	66,67%	7,41%	96,30%	55,56%	59,26%	81,48%	51,85%	44,44%	62,55%	

ANNEXE 8 : BILAN DU CONTENU DES CHECK-LISTS

	check list	nombre d'items de la check list vierge	nombre d'utilisations de la check list	plans d'action comportant plus d'actions	plans d'action comportant moins d'actions	plans d'action comportant le même nombre d'actions
1	modification process fabrication / conditionnement	13	23	6	15	2
2	changement de méhtode d'analyse (PF,MP)	4	20	5	2	13
3	transfert produit fini (nouveau produit)	23	15	0	12	3
4	changement origine matière première (excipient)	12	9	1	4	4
5	changement origine matière première (actif)	12	8	1	4	3
6	modification des locaux ou d'une installation	8	12	4	5	3
7	modification / installation d'un programme de nettoyage / desinfectant	8	4	2	1	1
8	transfert de process de conditionnement (interne)	7	7	0	0	7
9	modification d'une installation de fabrication	10	11	0	6	5
10	changement article de conditionnement primaire	8	8	5	3	0
11	modification / changement matériel analyse (CQ)	4	6	1	0	5
12	changement article de conditionnement II et III	8	4	1	3	0
13	transfert du process fabrication (interne)	8	5	0	4	1
14	modification d'une ligne de conditionnement	12	2	1	0	1
15	changement desinfectant nett. Installation / locaux	5	5	2	0	3
16	création / modification d'un programme informatique	4	4	2	1	1
17	changement prestataire service hors production	1	1	0	1	0
18	modification des fréquences de nettoyage process	6	1	0	0	1
19	modification PF conditionnement (IDC)	5	1	1	0	0
20	essai de faisabilité et developpement nouveau produit	2	5	5	0	0
21	changement article de conditionnement (imp.pharma)	8	2	0	1	1
22	arret de production d'une spécialité	4	4	4	0	0
23	changement de prestataire / matériel environnement	3	3	2	0	1
24	changement de méthode d'analyse ADC	9	2	0	1	1
25	modification / changement matériel contrôle (prod)	4	1	0	0	1
26	modification spécifications analytiques PF	5	1	0	0	1
27	modification de taille de lot PF	15	1	0	1	0
28	modification des spécifications d'un excipient	7	2	1	1	0
29	changement de prestataire	4	2	0	0	2
30	modification de calcul de la date de peremption	7	1	0	1	0
31	divers	6	3	0	2	1
32	changement d'origine consommables de production	4	5	5	0	0
	total		178	49	68	61
	pourcentage de plan d'actionidentiques ou non à la check list initiale			27,53	38,20	34,27

ANNEXE 9 : BILAN DES ITEMS

Annexe 9 : Bilan des items existants dans le logiciel de gestion

items SME

	ITEM	CLARTE DE L'ITEM	PERTINENCE DE L'ITEM	SERVICE QUI REALISE L'ACTION	SERVICE RESPONSABLE DE LA DEMANDE	DOCUMENTS ASSOCIES	OBSERVATIONS A APPORTER
1	Déclaration de la modification à l'AFSSAPS	ok	ok	AQ	AQ	fiche de déclaration	les déclarations à l'AFSSAPS se font selon le degré de modification soit par déclaration à l'AFSSAPS soit au travers de l'état des lieux (voir item 19)
2	Agrément fournisseur	ok	ok	AQ	AQ	fiche d'agrément fournisseur	agrément de triplette produit / fournisseur / fabricant différentes démarches ((PA, EXCIPIENT, ADC) / (fourni par le client / acheté par Pharmatis)) le service AQ demande aux services CLIENT/ACHAT les documents nécessaires à l'agrément délai long
3	demande d'échantillon (agrément MP-ADC)	ok	ok	ACHAT/CLIENT	CQ/METHODE/TRANSPOSITION	-	le service achat gère les matières achetées par Pharmatis le service client gère les matières fournies par le client
4	transfert analytique	ok	ok	CQ	CQ	compte rendu	en tenant compte des exigences clients
5	analyse de risque	ok	ok	TOUS LES SERVICES	TOUS LES SERVICES	analyse de risque	
6	archivage des fichiers informatiques	non	ok	TOUS LES SERVICES	TOUS LES SERVICES	-	chaque service est responsable de la gestion de ses fichiers informatiques. Ex: codesoft -> production
7	redaction d'un cahier des charges en interne (OT)	ok	ok	TOUS LES SERVICES	TOUS LES SERVICES	cahier des charges	demande à un autre service un travail (ex : modification logiciel informatique -> service informatique) principaux services destinataires : ST - informatique
8	communication de la charte d'intervention	ok	à supprimer : item SME	TOUS LES SERVICES	TOUS LES SERVICES		lorsqu'un service fait appel à un prestataire de service, la charte d'intervention doit lui être communiquer
9	commande de matériel	ok	à supprimer : les commandes de matériel ne sont pas suivis par change control.	ACHAT/ST	TOUS LES SERVICES	-	
10	communication / information interne	ok	ok	TOUS LES SERVICES	TOUS LES SERVICES	-	l'information/communication autour d'un change control peut se faire à différents niveaux (service/site/CE/CHSCT) par différents moyens (affichage/mémo)
11	elaboration d'un contrat d'intervention	ok	à supprimer : item SME	TOUS LES SERVICES	TOUS LES SERVICES		lorsqu'un service fait appel à un prestataire de service, un contrat d'intervention doit être rédigé
12	mise à jour matrice à laver et petit matériel	non	ok	CQ	CQ	-	même principe que le master plan de validation de nettoyage. À réaliser une fois le produit fabriqué en routine sur le site
13	création d'un code article et note article	ok	ok mais création item commun création/modification note article / code article	TRANSPOSITION	CQ/AQ/ACHAT/TRANSPOSITION/SERVICE CLIENT	fiche de demande création/modification de note article note article	Si création pour remplacer une ancienne version => s'assurer de la mise en refus production OU autoriser le panachage des 2 versions (Mémo)
14	création d'ordre de travail (OT)	ok	ok	ST	TOUS LES SERVICES (principalement AQ/MAGASIN/PROD/ST/SE)	fiche OT	
15	création/modification des documents	ok	ok (item suffisant à l'ensemble des items création / modification)	TOUS LES SERVICES	TOUS LES SERVICES	nouveau document / mise à jour du document / fiche demande de modification mineure	chaque service est responsable de ces procédures la fiche de modification mineur de document est validé par le responsable AQ
16	destruction (ADC/MP)	ok	ok	CQ	CQ	état des stocks	
17	essai de formulation (nouveau produit/chgt MP)	ok	ok	TRANSPOSITION	TRANSPOSITION	rapport	
18	essai de machinabilité ADC	ok	ok	METHODE	METHODE	rapport d'essai (voir item 64)	
19	mise à jour dans l'état des lieux (année)	ok	ok	AQ	AQ	états des lieux de l'année suivante	l'état des lieux est envoyé chaque année à l'AFSSAPS au plus tard le 31/03. l'état des lieux d'une année reprend les modifications de l'année précédente (délai : 31/03/x+1)

	ITEM	CLARTE DE L'ITEM	PERTINENCE DE L'ITEM	SERVICE QUI REALISE L'ACTION	SERVICE RESPONSABLE DE LA DEMANDE	DOCUMENTS ASSOCIES	OBSERVATIONS A APPORTER
20	évaluation annuelle (fournisseur/prestataire)	non	ok	ACHAT	ACHAT	fiche évaluation fournisseur	le service achat définit par année la liste des évaluations fournisseurs à réaliser. La liste est validée en début d'année par le comité de direction
21	aspect sécurité environnement (FDS)	ok	item à supprimer : dépend du SME		ACHAT/SERVICE CLIENT	ACHAT/SERVICE CLIENT	
22	formation du personnel / utilisateurs	ok	ok	TOUS LES SERVICES	TOUS LES SERVICES	-	
23	plan de maintenance (identification GMAO)	ok	ok	ST	ST	fiche GMAO	
24	vérification documentaire (équivalence produit)	ok	ok	CQ	CQ	document de description du produit	
25	vérification de l'impact pharmaceutique	ok	ok	AQ	AQ	-	
26	vérification de l'impact qualité	ok	ok	AQ	AQ	-	
27	vérification de l'impact réglementaire	ok	ok	AQ	AQ	-	impact par rapport au BPF / ISO 9001 impact par rapport à l'AMM / CDC
28	inactivation de document de conditionnement	ok	création d'un item inactivation de document	AQ	TRANSPOSITION	-	l'inactivation de documents concerne le blocage informatique au niveau de la gestion des dossier des lots (fiche de fab / de condi). Elle est gérée par l'AQ sur demande d'un responsable de service
29	inactivation de composants en stock (MP-ADC)	ok	ok	TRANSPOSITION	TRANSPOSITION	état des stocks	
30	inactivation de document de fabrication	ok	création d'un item inactivation de document	AQ	TRANSPOSITION		l'inactivation de documents concerne le blocage informatique au niveau de la gestion des dossier des lots (fiche de fab / de condi). Elle est gérée par l'AQ sur demande d'un responsable de service
31	information client	ok	ok	SERVICE CLIENT / AQ (rédaction des revues annuelles)	DIRECTION / ASSURANCE QUALITE	courrier	les change controls sont décrits dans la revue annuelle qualité produit (année suivante) : les clients sont donc systématiquement informé par le biais de la revue. Une information peut être nécessaire à l'ouverture du change control pour simple information ou pour avoir l'accord du client (document écrit)
32	information client (revue annuelle produit)	ok	item à supprimer change control systématiquement mis dans les revues. Utiliser l'item 31 si le choix est d'attendre la revue pour information client	AQ	DIRECTION / ASSURANCE QUALITE		
33	modification ADC (adaptation ligne de conditionnement)	ok	ok	METHODE	METHODE	plan guide / note article	- Liste des ADC concernés / Stock des ADC - Choix du plan guide / Essai de machinabilité - Création d'un code article - Création d'un BAT - Mise à jour des nomenclatures / Mise à jour des IDC (DP CD)
34	modification du cahier des charges	ok	ok mais voir pour item commun création / modification cahier des charges	AQ / CQ	DIRECTION / ASSURANCE QUALITE / CQ / ST	mise à jour du document	Pharmatis établit des cahiers des charges avec les fournisseurs pour lesquels il existe une délégation de prélèvement ou de contrôle analytique des matières les cahiers des charges clients et fournisseur ADC sont gérés par le service AQ pour les fournisseur de matières premières : gestion par le CQ gestion des cahiers des charges par les ST et SE pour les domaines les concernant
35	modification de document de conditionnement	ok	supprimer item commun création modification de document	TRANSPOSITION	TRANSPOSITION	mise à jour du document / fiche demande de modification	
36	modification méthode d'analyse (ADC/MP/PF)	ok	ok	CQ	CQ	mise à jour de la porcédure de contrôle	
37	modification du document de fabrication	ok	supprimer item commun création modification de document	TRANSPOSITION	TRANSPOSITION	mise à jour du document / fiche demande de modification	
38	modification instruction de conditionnement (IDC)	ok	supprimer item commun création modification de document	TRANSPOSITION	TRANSPOSITION	mise à jour du document / fiche demande de modification	

	ITEM	CLARTE DE L'ITEM	PERTINENCE DE L'ITEM	SERVICE QUI REALISE L'ACTION	SERVICE RESPONSABLE DE LA DEMANDE	DOCUMENTS ASSOCIES	OBSERVATIONS A APPORTER
39	modification / développement informatique	ok	ok voir redondance avec item 7 et item 76 pour un item commun	SERVICE INFORMATIQUE	TOUS LES SERVICES	-	
40	modification de l'installation	ok	ok	ST	ST	mise à jour du plan	
41	modification / mise à jour du manuel qualité	ok	ok	AQ/SE	AQ/SE	mise à jour du document / fiche demande de modification	depuis 2010 fusion des manuels qualité et environnement
42	création / mise à jour de nomenclature	ok	ok	TRANSPOSITION	TRANSPOSITION	nouvelle nomenclature	
43	modification procédure / mode opératoire	ok	supprimer item commun création modification de document	TOUS LES SERVICES	TOUS LES SERVICES	nouveau document / mise à jour du document / fiche demande de modification mineure	
44	création / modification des standards	ok	ok	TRANSPOSITION / CQ	TRANSPOSITION / CQ	-	CQ établit les standards des contrôles TRANSPOSITION établit les standards concernant la fabrication et le conditionnement
45	création / modification des recettes de fabrication	ok	ok	TRANSPOSITION	TRANSPOSITION	-	
46	création / modification des cycles de nettoyage	ok	ok	TRANSPOSITION	TRANSPOSITION	-	
47	création / modification des plans d'installation	ok	ok	ST	ST	nouveaux plans	
48	planification audit de renouvellement	non	à supprimer	AQ		-	les audits de renouvellement sont les audits de renouvellement des certifications ISO
49	préparation du protocole de validation	ok	voir pour item commun avec validation	TRANSPOSITION	TRANSPOSITION	-	
50	plan de prévention / permis de travail	ok	à supprimer item SE voir item 11				
51	qualification d'installation	ok	ok	METHODE / ST	METHODE / ST	rapport de qualification	la qualification des nouvelles installations est gérée par les services techniques la qualification des installations en place est gérée par le service méthode
52	qualification matériel contrôle qualité	ok	ok	CQ	CQ	rapport de qualification	
53	qualification opérationnelle	ok	ok	METHODE / ST	METHODE / ST	rapport de qualification	la qualification des nouvelles installations est gérée par les services techniques la qualification des installations en place est gérée par le service méthode
54	qualification de performance	ok	à supprimer qualification de performance réalisée avec la validation				
55	rapatriement de documents	ok	ok	AQ	TOUS LES SERVICES	fiche de rapatriemment des documents	chaque service est responsable de ses documents. Un rapatriement définitif des documents est demandé par le service client.
56	rédaction d'un cahier des charges	ok	creation d'un seul item commun avec item 34 (modification d'un cahier des charges)	voir item 34	voir item 34	-	
57	rédaction de document(s) de conditionnement	ok	supprimer item commun création modification de document	TRANSPOSITION	TRANSPOSITION	nouveau document	
58	rédaction de document(s) de contrôle	ok	supprimer item commun création modification de document	CQ	CQ	nouveau document	

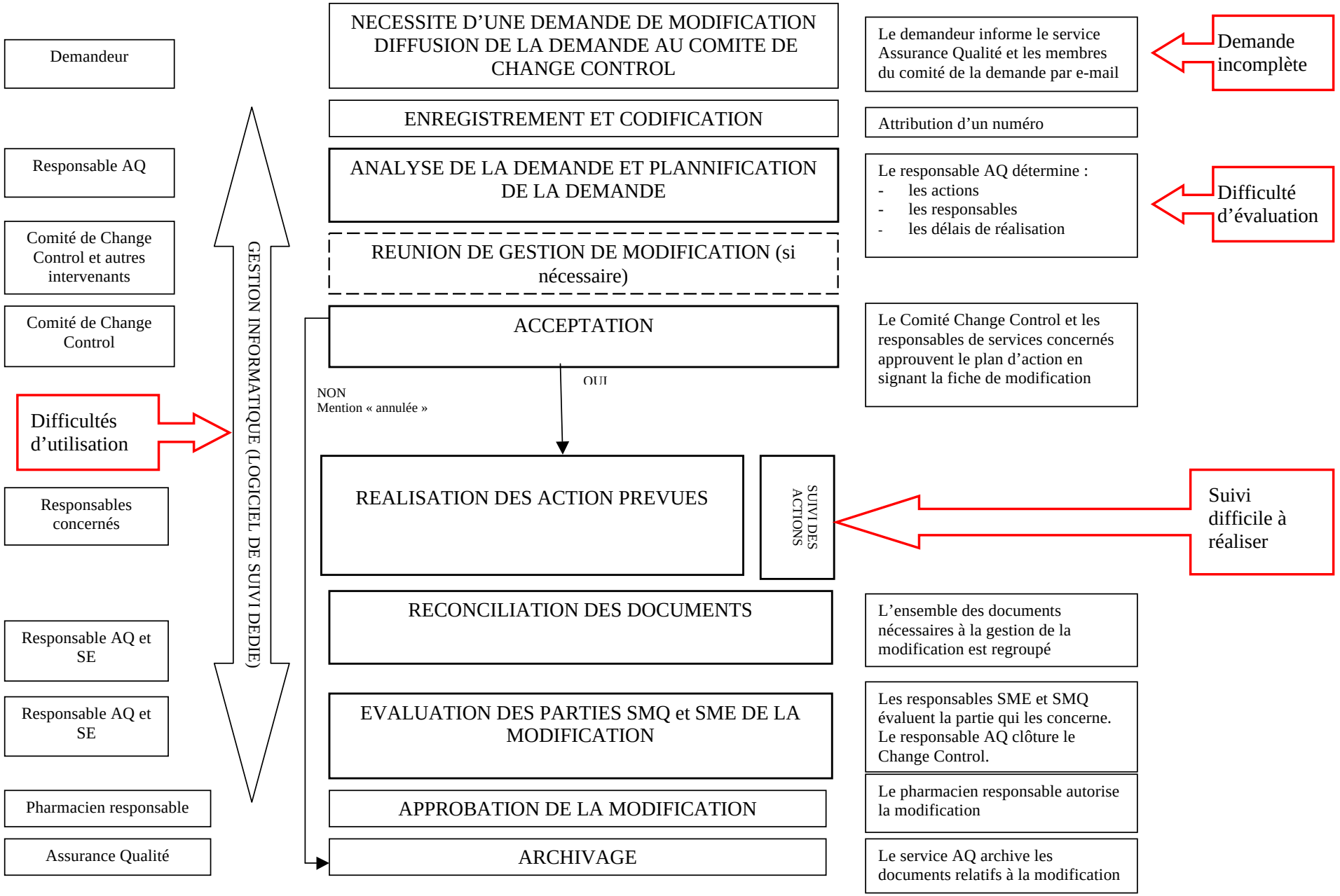
	ITEM	CLARTE DE L'ITEM	PERTINENCE DE L'ITEM	SERVICE QUI REALISE L'ACTION	SERVICE RESPONSABLE DE LA DEMANDE	DOCUMENTS ASSOCIES	OBSERVATIONS A APPORTER
59	rédaction de document(s) de fabrication	ok	supprimer item commun création modification de document	TRANSPOSITION	TRANSPOSITION	nouveau document	
60	rédaction d'instruction de conditionnement	ok	supprimer item commun création modification de document	TRANSPOSITION	TRANSPOSITION	nouveau document	
61	rédaction de procédure	ok	supprimer item commun création modification de document	TOUS LES SERVICES	TOUS LES SERVICES	nouveau document	
62	contrôle renforcé a réception	ok	ok	CQ	CQ	certificat d'analyse	
63	reprise des gestions de modifications	non	item utilisé à la mise en place du logiciel de gestion des change controls	-	-	-	
64	rapport d'essai nouvel ADC	ok	voir pour item commun avec essai machinabilité	METHODE	METHODE	rapport	
65	impact sur la situation administrative du site	ok					
66	impacts sur les aspects significatifs environnement	ok					
67	impacts des fournisseurs sur l'environnement	ok					
68	impact sur la sécurité du site et des personnes	ok					
69	modification de l'analyse environnementale	ok					
70	modification fiche de données de sécurité	ok					
71	modification du document unique	ok					
72	élaboration du plan de prévention, permis de travail	ok					
73	définition des spécifications articles (notes articles)	ok	item identique à creation/modification des codes/notes articles	METHODE / CLIENT	AQ / CQ / TRANSPO / METHODES / ACHAT	nouvelle note article	=> S'assurer que la modification des spécifications articles n'a pas une incidence sur l'encaissage, la paletisation ,etc.
74	test de stabilité	ok	ok	CQ	CQ	rapport de stabilité	selon les exigences clients délai long (attendre la fin des stabilités / de la première si en routine)
75	transfert analytique	ok	à supprimer identique à l'item 4	CQ	CQ	-	selon les exigences clients
76	validation analytique (protocole et rapport)	ok	ok	CQ	CQ	rapport	selon les exigences clients
77	validation appareillage (protocole et rapport)	ok	à supprimer	-	-	-	
78	validation conditionnement (protocole et rapport)	ok	voir pour item commun validation	TRANSPOSITION	TRANSPOSITION	rapport	

Annexe 9 : Bilan des items existants dans le logiciel de gestion

	ITEM	CLARTE DE L'ITEM	PERTINENCE DE L'ITEM	SERVICE QUI REALISE L'ACTION	SERVICE RESPONSABLE DE LA DEMANDE	DOCUMENTS ASSOCIES	OBSERVATIONS A APPORTER
79	validation informatique (QP)	ok	ok voir redondance avec item 7 ET item 39 pour un item commun	UTILISATEURS	INFORMATIQUE	rapport	
80	validation de nettoyage (protocole et rapport)	ok	voir pour item commun validation	TRANSPOSITION	TRANSPOSITION	rapport	
81	validation du process (protocole et apport)	ok	voir pour item commun validation	TRANSPOSITION	TRANSPOSITION	rapport	
82	vérification analytique (changement de MP)	oui	voir pour item commun validation analytique	CQ	CQ	-	
83	vérification faisabilité sur le process existant	ok	ok	TRANSPOSITION	TRANSPOSITION	-	
84	modification d'une donnée au niveau d'un logiciel	ok	ok	TOUS LES SERVICES	TOUS LES SERVICES	impression ecran du logiciel	
85	prise en compte pour facturation	ok	ok	SERVICE FINANCE	DIRECTION	-	

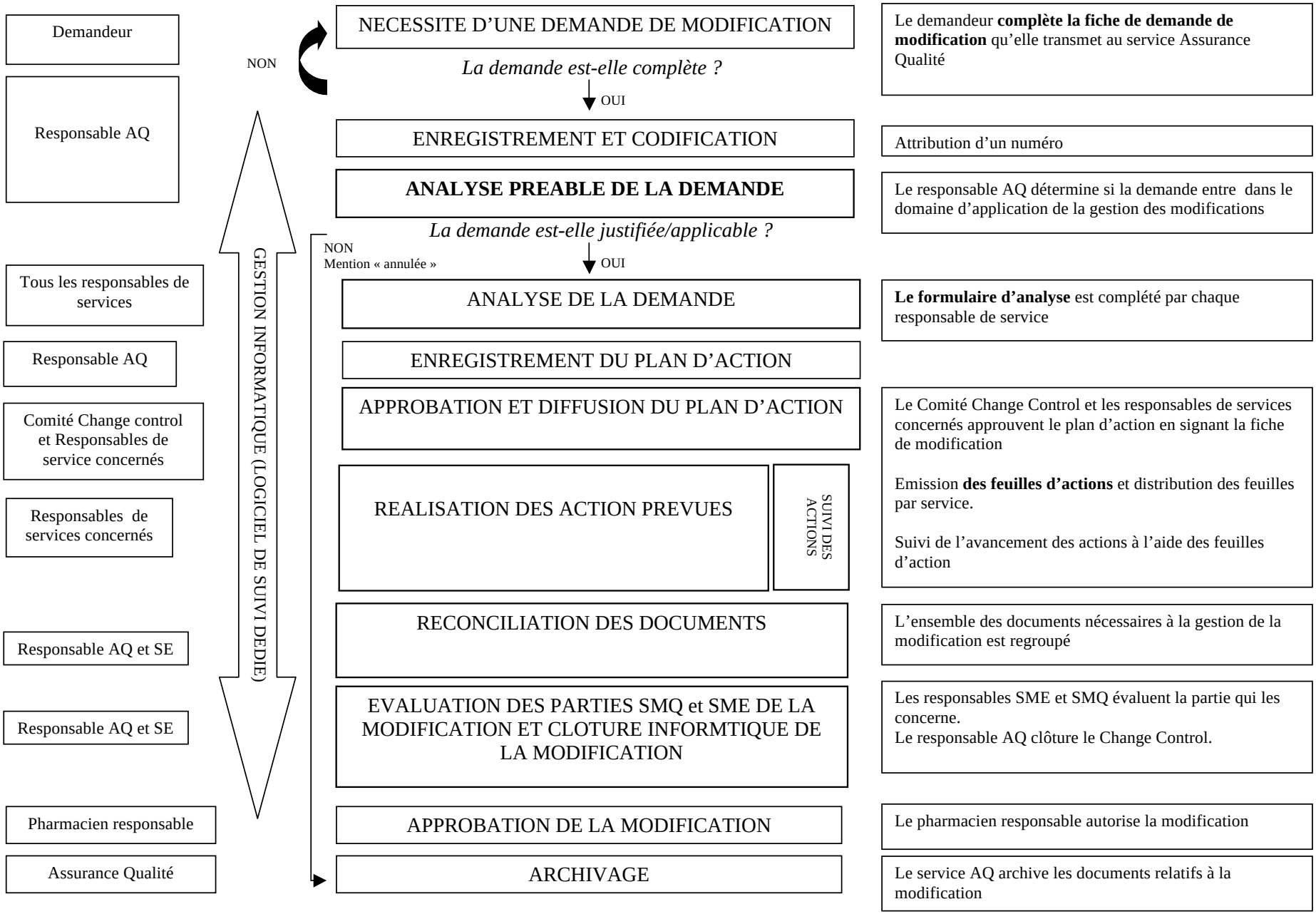
ANNEXE 10 : IDENTIFICATION DES POINTS FAIBLES DU SYSTEME DE GESTION DES MODIFICATIONS

LA GESTION DES MODIFICATIONS : LES POINTS FAIBLES DU PROCESSUS ACTUEL DE GESTION



ANNEXE 11 : SCHEMA DE LA NOUVELLE ORGANISATION DE LA GESTION DES MODIFICATIONS

LA GESTION DES MODIFICATIONS : NOUVELLE ORGANISATION



ANNEXE 12 : FICHE DE DEMANDE DES MODIFICATIONS

	FICHE DE DEMANDE DE MODIFICATION (*Change Control*)	Procédure de référence : AQ GN 01 093

Partie à compléter par le demandeur	
Demandeur :	Service du demandeur :
Date de la demande :	Visa du demandeur :

NATURE DE LA DEMANDE : *(description détaillée de la demande : situation actuelle – nature du changement – code / client / fournisseur des articles cités – équipement concernés)*

RAISON DE LA DEMANDE : *joindre les justificatifs si nécessaires*

DELAI DE REALISATION SOUHAITE :
Si impératif à respecter merci de le justifier

PRODUITS CONCERNES :

Catégorie de produits :	ou	Liste de produits spécifiques : *(code article / nom du produit / destination / client)*
Tous		
Ampoules		-
Petits flacons		-
Grands flacons		-
Sticks		-
Sachets		-
Tubes		-
Autres catégories :		-
……		-
……		-

Partie à compléter par le responsable Assurance Qualité

La demande doit-elle être l'objet d'un change control ? Oui Non

Si non, justification :……

……

ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE :

NUMERO D'ENREGISTREMENT :	DATE D'ENREGISTREMENT :	VISA AQ :

ANNEXE 13 : FORMULAIRE D'ANALYSE DE LA DEMANDE DE MOFIDICATION

	FORMULAIRE D'EVALUATION DE LA DEMANDE DE MODIFICATION (*Change Control*)	Procédure de référence : AQ GN 01 093
N° D'ENREGISTREMENT :	INTITULE DE LA MODIFICATION : DATE DE REALISATION SOUHAITEE :	Date d'enregistrement :

Suite à la demande de Change Control suivante :

Demandeur :	Service du demandeur :	Date de la demande :
NATURE DE LA DEMANDE :		
RAISON DE LA DEMANDE :		
DELAI DE REALISATION SOUHAITE :		
PRODUIT(S) CONCERNE(S) :		

Merci de renseigner la partie du questionnaire concernant votre service :

Transposition / Méthodes / Magasin Réception / Planning (page 2-3-4)

Contrôle qualité (page 5-6)

Production (page 7)

Opérations / Services techniques / Service informatique / Sécurité Environnement (page 8-9)

Service Clients (page 10)

Services Généraux / Ressources Humaines / Magasin expédition (page 11)

Achat (page 12)

Finances (page 13)

Assurance qualité (page 14-15-16)

Merci de retourner le questionnaire complété au service Assurance Qualité.

	FORMULAIRE D'EVALUATION DE LA DEMANDE DE MODIFICATION (*Change Control*)	Procédure de référence : AQ GN 01 093
N° D'ENREGISTREMENT :	INTITULE DE LA MODIFICATION : DATE DE REALISATION SOUHAITEE :	Date d'enregistrement :

TRANSPOSITION / METHODES / PLANNING / MAGASIN RECEPTION	DATE ET VISA DU RESPONSABLE DU SERVICE :

Quelles actions pensez vous nécessaires de mettre en place ? (merci de compléter le tableau suivant)

TRANSPOSITION :

ACTION	**Cette action est-elle nécessaire ?**		**Justification / documents associés**	**délai proposé**	**Décision du Comité Change Control**	
• Création / modification fiche de fabrication / dossier de conditionnement / instruction de conditionnement	OUI	NON	……	/ /	OUI	NON
• Création / modification de nomenclatures	OUI	NON	……	/ /	OUI	NON
• Création / modification de codes article – notes article	OUI	NON	……	/ /	OUI	NON
• Création / modification d'autres documents	OUI	NON	……	/ /	OUI	NON
• Inactivation / rapatriement de documents	OUI	NON	……	/ /	OUI	NON
• Création / archivage / gestion des fichiers informatiques	OUI	NON	……	/ /	OUI	NON
• Information interne / formation du personnel	OUI	NON	……	/ /	OUI	NON
• Développement / modification informatique	OUI	NON	……	/ /	OUI	NON
• Essai de formulation (nouveau produit / changement de matières)	OUI	NON	……	/ /	OUI	NON
• Validation (protocole, analyse de risque, rapport de validation, master plan de validation)	OUI	NON	……	/ /	OUI	NON
• Etude de faisabilité	OUI	NON	……	/ /	OUI	NON
• Validation de nettoyage (Master plan de validation de nettoyage)	OUI	NON	……	/ /	OUI	NON
• Création / modification des standards	OUI	NON	……	/ /	OUI	NON
• Création / modifications des recettes de fabrication	OUI	NON	……	/ /	OUI	NON
• Création / modification des recettes de nettoyage	OUI	NON	……	/ /	OUI	NON
• Demande d'échantillons	OUI	NON	……	/ /	OUI	NON
• Inactivation des composants en stock	OUI	NON	……	/ /	OUI	NON
• Cahier des charges en interne	OUI	NON	……	/ /	OUI	NON

	FORMULAIRE D'EVALUATION DE LA DEMANDE DE MODIFICATION (*Change Control*)	Procédure de référence : AQ GN 01 093
N° D'ENREGISTREMENT :	INTITULE DE LA MODIFICATION : DATE DE REALISATION SOUHAITEE :	Date d'enregistrement :

TRANSPOSITION (suite) :

ACTION	**Cette action est-elle nécessaire ?**		**Justification / documents associés**	**délai proposé**	**Décision du Comité Change Control**	
• Création d'un ordre de travail	OUI	NON	……..…… ……	/ /	OUI	NON
• ……..	OUI	NON	……..…… ……	/ /	OUI	NON
• ……..	OUI	NON	……..…… ……	/ /	OUI	NON

METHODES :

ACTION	**Cette action est-elle nécessaire ?**		**Justification / documents associés**	**délai proposé**	**Décision du Comité Change Control**	
• Création / Modification de documents	OUI	NON	……..…… ……	/ /	OUI	NON
• Inactivation / rapatriement de documents	OUI	NON	……...…… ……	/ /	OUI	NON
• Création / archivage / gestion des fichiers informatiques	OUI	NON	……..…… ……	/ /	OUI	NON
• Information interne / formation du personnel	OUI	NON	……...…… ……	/ /	OUI	NON
• Développement / modification informatique	OUI	NON	……...…… ……	/ /	OUI	NON
• Essai de machinabilité ADC / rapport d'essai nouvel ADC	OUI	NON	…….. ……	/ /	OUI	NON
• Modification des ADC	OUI	NON	…… ……...……	/ /	OUI	NON
• Demande d'échantillon ADC	OUI	NON	…… ……...……	/ /	OUI	NON
• Création / modification codes article – notes article	OUI	NON	…… ……...……	/ /	OUI	NON
• Qualification d'installation / qualification opérationnelle (équipement en place)	OUI	NON	…… ……...……	/ /	OUI	NON
• Cahier des charges en interne	OUI	NON	…… ……..……	/ /	OUI	NON
• Création d'un ordre de travail	OUI	NON	…… ……...……	/ /	OUI	NON
• Analyse de risque	OUI	NON	…… ……...……	/ /	OUI	NON
• ……..	OUI	NON	…… ……...……	/ /	OUI	NON
• ……..	OUI	NON	…… ……...……	/ /	OUI	NON

	FORMULAIRE D'EVALUATION DE LA DEMANDE DE MODIFICATION (*Change Control*)	Procédure de référence : AQ GN 01 093
N° D'ENREGISTREMENT :	INTITULE DE LA MODIFICATION : DATE DE REALISATION SOUHAITEE :	Date d'enregistrement :

MAGASIN RECEPTION :

ACTION	**Cette action est-elle nécessaire ?**		**Justification / documents associés**	**délai proposé**	**Décision du Comité Change Control**	
• Création / modification de documents	OUI	NON	……..…… ……	/ /	OUI	NON
• Inactivation / rapatriement de documents	OUI	NON	……...…… ……	/ /	OUI	NON
• Création / archivage / gestion des fichiers informatiques	OUI	NON	……..…… ……	/ /	OUI	NON
• Information interne / formation du personnel	OUI	NON	……...…… ……	/ /	OUI	NON
• Développement / modification informatique	OUI	NON	……...…… ……	/ /	OUI	NON
• Cahier des charges en interne	OUI	NON	……...…… ……	/ /	OUI	NON
• Création d'un ordre de travail	OUI	NON	…….. ……	/ /	OUI	NON
• ……	OUI	NON	…… ……...……	/ /	OUI	NON

PLANNING :

ACTION	**Cette action est-elle nécessaire ?**		**Justification / documents associés**	**délai proposé**	**Décision du Comité Change Control**	
• Création / modification de documents	OUI	NON	……..…… ……	/ /	OUI	NON
• Inactivation / rapatriement de documents	OUI	NON	……...…… ……	/ /	OUI	NON
• Création / archivage / gestion des fichiers informatiques	OUI	NON	……..…… ……	/ /	OUI	NON
• Information interne / formation du personnel	OUI	NON	……...…… ……	/ /	OUI	NON
• Développement / modification informatique	OUI	NON	……...…… ……	/ /	OUI	NON
• Création d'un ordre de travail	OUI	NON	…….. ……	/ /	OUI	NON
• Cahier des charges en interne	OUI	NON	…… ……...……	/ /	OUI	NON
• ……	OUI	NON	…… ……...……	/ /	OUI	NON

Commentaires :

	FORMULAIRE D'EVALUATION DE LA DEMANDE DE MODIFICATION (*Change Control*)	Procédure de référence : AQ GN 01 093
N° D'ENREGISTREMENT :	INTITULE DE LA MODIFICATION : DATE DE REALISATION SOUHAITEE :	Date d'enregistrement :

CONTROLE QUALITE	DATE ET VISA DU RESPONSABLE DU SERVICE :

Quelles actions pensez vous nécessaires de mettre en place ? (merci de compléter le tableau suivant)

ACTION	**Cette action est-elle nécessaire ?**		**Justification / documents associés**	**délai proposé**	**Décision du Comité Change Control**	
• Création / modification de documents	OUI	NON	……..…… …….	/ /	OUI	NON
• Inactivation / rapatriement de documents	OUI	NON	……..…… …….	/ /	OUI	NON
• Création / archivage / gestion des fichiers informatiques	OUI	NON	……..…… …….	/ /	OUI	NON
• Information interne / formation du personnel	OUI	NON	……..…… …….	/ /	OUI	NON
• Développement / modification informatique	OUI	NON	……..…… …….	/ /	OUI	NON
• Transfert analytique	OUI	NON	……... …….	/ /	OUI	NON
• Validation analytique	OUI	NON	……. …….	/ /	OUI	NON
• Vérification analytique	OUI	NON	……. …….	/ /	OUI	NON
• Mise à jour de la matrice machine à laver et/ou petit matériel et matériel de prélèvement	OUI	NON	……. …….	/ /	OUI	NON
• Destruction ADC/MP	OUI	NON	……. …….	/ /	OUI	NON
• Vérification documentaire / équivalence produit	OUI	NON	……. …….	/ /	OUI	NON
• Création / modification cahier des charges matières premières	OUI	NON	……. …….	/ /	OUI	NON
• Modification d'une méthode d'analyse	OUI	NON	……. …….	/ /	OUI	NON
• Qualification matériel CQ	OUI	NON	……. …….	/ /	OUI	NON
• Contrôle renforcé à réception	OUI	NON	……. …….	/ /	OUI	NON
• Test de stabilité	OUI	NON	……. …….	/ /	OUI	NON
• Demande d'échantillons	OUI	NON	……. …….	/ /	OUI	NON

	FORMULAIRE D'EVALUATION DE LA DEMANDE DE MODIFICATION (*Change Control*)	Procédure de référence : AQ GN 01 093
N° D'ENREGISTREMENT :	INTITULE DE LA MODIFICATION : DATE DE REALISATION SOUHAITEE :	Date d'enregistrement :

ACTION	**Cette action est-elle nécessaire ?**		**Justification / documents associés**	**délai proposé**	**Décision du Comité Change Control**	
• Création / modification du code article	OUI	NON	…… ……	/ /	OUI	NON
• Création / modification des standards	OUI	NON	…… ……	/ /	OUI	NON
• Analyse de risques	OUI	NON	…… ……	/ /	OUI	NON
• Cahier des charges en interne	OUI	NON	…… ……	/ /	OUI	NON
• ……	OUI	NON	…… ……	/ /	OUI	NON
• ……	OUI	NON	…… ……	/ /	OUI	NON

Commentaires :

	FORMULAIRE D'EVALUATION DE LA DEMANDE DE MODIFICATION (*Change Control*)	Procédure de référence : AQ GN 01 093
N° D'ENREGISTREMENT :	INTITULE DE LA MODIFICATION : DATE DE REALISATION SOUHAITEE :	Date d'enregistrement :

PRODUCTION	DATE ET VISA DU RESPONSABLE DU SERVICE :

Quelles actions pensez vous nécessaires de mettre en place ? (merci de compléter le tableau suivant)

ACTION	**Cette action est-elle nécessaire ?**	**Justification / documents associés**	**délai proposé**	**Décision du Comité Change Control**
• Création / modification de documents	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• Inactivation / rapatriement de documents	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• Création / archivage / gestion des fichiers informatiques (notamment Codesoft)	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• Création d'un ordre de travail	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• Analyse de risque	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• Information interne / formation du personnel	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• Développement / modification informatique	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• Cahier des charges en interne	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• ……	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• ……	OUI NON	……	/ /	OUI NON

Commentaires :

	FORMULAIRE D'EVALUATION DE LA DEMANDE DE MODIFICATION (*Change Control*)	Procédure de référence : AQ GN 01 093
N° D'ENREGISTREMENT :	INTITULE DE LA MODIFICATION : DATE DE REALISATION SOUHAITEE :	Date d'enregistrement :

OPERATIONS /SERVICES TECHNIQUES / SERVICE INFORMATIQUE	DATE ET VISA DU RESPONSABLE DU SERVICE :

Quelles actions pensez vous nécessaires de mettre en place ? (merci de compléter le tableau suivant)

ACTION	**Cette action est-elle nécessaire ?**	**Justification / documents associés**	**délai proposé**	**Décision du Comité Change Control**
• Création / modification de documents	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• Inactivation / rapatriement de documents	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• Création / archivage / gestion des fichiers informatiques	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• Information interne / formation du personnel	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• Développement / modification informatique	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• Plan de maintenance	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• Création / Modification d'une installation	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• Création / modification des plans d'installation	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• Qualification (nouvel équipement)	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• Analyse de risques	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• Création d'un ordre de travail	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• Validation informatique	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• ……	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• ……	OUI NON	……	/ /	OUI NON

Commentaires :

	FORMULAIRE D'EVALUATION DE LA DEMANDE DE MODIFICATION (*Change Control*)	Procédure de référence : AQ GN 01 093
N° D'ENREGISTREMENT :	INTITULE DE LA MODIFICATION : DATE DE REALISATION SOUHAITEE :	Date d'enregistrement :

SERVICE SECURITE / ENVIRONNEMENT	DATE ET VISA DU RESPONSABLE DU SERVICE :

Quelles actions pensez vous nécessaires de mettre en place ? (merci de compléter le tableau suivant)

PARTIE SYSTEME DE MANAGEMENT DE LA QUALITE :

ACTION	Cette action est-elle nécessaire ?		Justification / documents associés	délai proposé	Décision du Comité Change Control	
• Création / modification de documents	OUI	NON	……..…… ……	/ /	OUI	NON
• Inactivation / rapatriement de documents	OUI	NON	……..…… ……	/ /	OUI	NON
• Création / archivage / gestion des fichiers informatiques	OUI	NON	……..…… ……	/ /	OUI	NON
• Développement / modification informatique	OUI	NON	……..…… ……	/ /	OUI	NON
• Modification / mise à jour du manuel qualité - environnement	OUI	NON	…… ……..……	/ /	OUI	NON
• ……	OUI	NON	…… ……..……	/ /	OUI	NON
• ……	OUI	NON	…… ……..……	/ /	OUI	NON

PARTIE SYSTEME DE MANAGEMENT DE L'ENVIRONNEMENT :

La PARTIE SME des Change Control est gérée directement par informatique.

Enregistrement du plan d'action pour la partie SME le / /

Commentaires :

	FORMULAIRE D'EVALUATION DE LA DEMANDE DE MODIFICATION (*Change Control*)	Procédure de référence : AQ GN 01 093
N° D'ENREGISTREMENT :	INTITULE DE LA MODIFICATION : DATE DE REALISATION SOUHAITEE :	Date d'enregistrement :

SERVICE CLIENTS	DATE ET VISA DU RESPONSABLE DU SERVICE :

Quelles actions pensez vous nécessaires de mettre en place ? (merci de compléter le tableau suivant)

ACTION	**Cette action est-elle nécessaire ?**		**Justification / documents associés**	**délai proposé**	**Décision du Comité Change Control**	
• Création / Modification de documents	OUI	NON	……..…… …….	/ /	OUI	NON
• Inactivation / rapatriement de documents	OUI	NON	……..…… …….	/ /	OUI	NON
• Inactivation définitive de documents	OUI	NON	……..…… …….	/ /	OUI	NON
• Création / archivage / gestion des fichiers informatiques	OUI	NON	……..…… …….	/ /	OUI	NON
• Information interne / formation du personnel	OUI	NON	……..…… …….	/ /	OUI	NON
• Développement / modification informatique	OUI	NON	……... …….	/ /	OUI	NON
• Facturation des ADC / matières premières	OUI	NON	…… …….	/ /	OUI	NON
• Création / modification de codes article – notes article	OUI	NON	…… …….	/ /	OUI	NON
• Cahier des charges en interne	OUI	NON	…… …….	/ /	OUI	NON
• Demande des documents nécessaires à la réception de nouvelles matières	OUI	NON	…… …….	/ /	OUI	NON
• ……	OUI	NON	…… …….	/ /	OUI	NON
• ……	OUI	NON	…… …….	/ /	OUI	NON

Commentaires :

	FORMULAIRE D'EVALUATION DE LA DEMANDE DE MODIFICATION (*Change Control*)	Procédure de référence : AQ GN 01 093
N° D'ENREGISTREMENT :	INTITULE DE LA MODIFICATION : DATE DE REALISATION SOUHAITEE :	Date d'enregistrement :

SERVICES GENERAUX / RESSOURCES HUMAINES / MAGASIN EXPEDITION	DATE ET VISA DU RESPONSABLE DU SERVICE :

Quelles actions pensez vous nécessaires de mettre en place ? (merci de compléter le tableau suivant)

SERVICES GENERAUX / RESSOURCES HUMAINES :

ACTION	**Cette action est-elle nécessaire ?**	**Justification / documents associés**	**délai proposé**	**Décision du Comité Change Control**
• Création / modification de documents	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• Inactivation / rapatriement de documents	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• Création / archivage / gestion des fichiers informatiques	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• Information interne / formation du personnel	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• Développement / modification informatique	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• Cahier des charges en interne	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• ……	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• ……	OUI NON	……	/ /	OUI NON

MAGASIN EXPEDITION :

ACTION	**Cette action est-elle nécessaire ?**	**Justification / documents associés**	**délai proposé**	**Décision du Comité Change Control**
• Création / modification de documents	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• Inactivation / rapatriement de documents	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• Création / archivage / gestion des fichiers informatiques	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• Information interne / formation du personnel	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• Développement / modification informatique	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• Création d'un ordre de travail	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• Cahier des charges en interne	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• ……	OUI NON	……	/ /	OUI NON

Commentaires :

	FORMULAIRE D'EVALUATION DE LA DEMANDE DE MODIFICATION (*Change Control*)	Procédure de référence : AQ GN 01 093
N° D'ENREGISTREMENT :	INTITULE DE LA MODIFICATION : DATE DE REALISATION SOUHAITEE :	Date d'enregistrement :

ACHAT	DATE ET VISA DU RESPONSABLE DU SERVICE :

Quelles actions pensez vous nécessaires de mettre en place ? (merci de compléter le tableau suivant)

ACTION	**Cette action est-elle nécessaire ?**	**Justification / documents associés**	**délai proposé**	**Décision du Comité Change Control**
• Création / Modification de documents	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• Inactivation / rapatriement de documents	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• Création / archivage / gestion des fichiers informatiques	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• Evaluation fournisseur	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• Création / modification de codes article – notes article	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• Information interne / formation du personnel	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• Développement / modification informatique	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• Cahier des charges en interne	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• Demande des documents nécessaires à la réception de nouvelles matières	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• ……	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• ……	OUI NON	……	/ /	OUI NON

Commentaires :

	FORMULAIRE D'EVALUATION DE LA DEMANDE DE MODIFICATION (*Change Control*)	Procédure de référence : AQ GN 01 093
N° D'ENREGISTREMENT :	INTITULE DE LA MODIFICATION : DATE DE REALISATION SOUHAITEE :	Date d'enregistrement :

FINANCES	DATE ET VISA DU RESPONSABLE DU SERVICE :

Quelles actions pensez vous nécessaires de mettre en place ? (merci de compléter le tableau suivant)

ACTION	**Cette action est-elle nécessaire ?**	**Justification / documents associés**	**délai proposé**	**Décision du Comité Change Control**
• Création / modification de documents	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• Inactivation / rapatriement de documents	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• Création / archivage / gestion des fichiers informatiques	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• Information interne / formation du personnel	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• Développement / modification informatique	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• Cahier des charges en interne	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• ……	OUI NON	……	/ /	OUI NON
• ……	OUI NON	……	/ /	OUI NON

Commentaires :

	FORMULAIRE D'EVALUATION DE LA DEMANDE DE MODIFICATION (*Change Control*)	Procédure de référence : AQ GN 01 093
N° D'ENREGISTREMENT :	INTITULE DE LA MODIFICATION : DATE DE REALISATION SOUHAITEE :	Date d'enregistrement :

SERVICE ASSURANCE QUALITE	DATE ET VISA DU RESPONSABLE DU SERVICE :

Quelles actions pensez vous nécessaires de mettre en place ? (merci de compléter le tableau suivant)

ACTION	**Cette action est-elle nécessaire ?**		**Justification / documents associés**	**délai proposé**	**Décision du Comité Change Control**	
• Création / modification de documents	OUI	NON	……..…… ……	/ /	OUI	NON
• Création d'un master plan qualité (nouveau produit / nouvelle formule)	OUI	NON	……..…… ……	/ /	OUI	NON
• Inactivation / rapatriement de documents	OUI	NON	……..…… ……	/ /	OUI	NON
• Création / archivage / gestion des fichiers informatiques	OUI	NON	……..…… ……	/ /	OUI	NON
• Information interne / formation du personnel	OUI	NON	……..…… ……	/ /	OUI	NON
• Développement / modification informatique	OUI	NON	……..…… ……	/ /	OUI	NON
• Agrément fournisseur	OUI	NON	……... ……	/ /	OUI	NON
• Modification / mise à jour du manuel qualité - environnement	OUI	NON	…… ……..……	/ /	OUI	NON
• Création / modification du code article – note article	OUI	NON	…… ……..……	/ /	OUI	NON
• Vérification de l'impact qualité	OUI	NON	…… ……..……	/ /	OUI	NON
• Vérification de l'impact pharmaceutique	OUI	NON	…… ……..……	/ /	OUI	NON
• Analyse de risque	OUI	NON	…… ……..……	/ /	OUI	NON
• Création d'un ordre de travail	OUI	NON	…… ……..……	/ /	OUI	NON
• Cahier des charges en interne.	OUI	NON	…… ……..……	/ /	OUI	NON
• Lecture de documents	OUI	NON	…… ……..……	/ /	OUI	NON
• ……	OUI	NON	…… ……..……	/ /	OUI	NON
• ……	OUI	NON	…… ……..……	/ /	OUI	NON

	FORMULAIRE D'EVALUATION DE LA DEMANDE DE MODIFICATION (*Change Control*)	Procédure de référence : AQ GN 01 093
N° D'ENREGISTREMENT :	INTITULE DE LA MODIFICATION : DATE DE REALISATION SOUHAITEE :	Date d'enregistrement :

Aspects réglementaires :

ACTION	**Cette action est-elle nécessaire ?**		**Justification / documents associés**	**Délai proposé**	**Décision du Comité Change Control**	
• Vérification de l'impact réglementaire (dossier d'AMM/CTD)	OUI	NON	…… ……..……	/ /	OUI	NON
• Vérification de l'impact réglementaire (BPF, ISO9001)	OUI	NON	…… ……..……	/ /	OUI	NON
• Création / modification d'un cahier des charges ADC ou client	OUI	NON	…… ……..……	/ /	OUI	NON
• Déclaration de modification à l'AFSSAPS	OUI	NON	…… ……..……	/ /	OUI	NON
• Mise à jour de l'état des lieux	OUI	NON	…… ……..……	/ /	OUI	NON
• ……	OUI	NON	…… ……..……	/ /	OUI	NON
• ……	OUI	NON	…… ……..……	/ /	OUI	NON

Commentaires :

	FORMULAIRE D'EVALUATION DE LA DEMANDE DE MODIFICATION (*Change Control*)	Procédure de référence : AQ GN 01 093
N° D'ENREGISTREMENT :	INTITULE DE LA MODIFICATION : DATE DE REALISATION SOUHAITEE :	Date d'enregistrement :

Partie à compléter par le responsable Assurance Qualité en accord avec la Direction

INFORMATION / ACCORD DU CLIENT :

Client(s) concerné(s) par la modification :

- -
- -
- -

La demande nécessite – elle l'accord du/des client(s) ? OUI NON

……

……

Si oui, date d'envoi de la demande de modification : / /20

Si oui, le(s) client accepte(nt)-il(s) la demande de modification ? OUI NON (joindre les justificatifs)

Raison du refus :

……

Si oui, le client a-t-il des exigences particulière vis à vis de cette modification ? OUI NON (joindre les justificatifs)

……

……

Si non, le client doit-il être informé de la modification à l'ouverture du change control ? OUI NON

……

ENREGISTREMENT DU PLAN D'ACTION

Date d'enregistrement du plan d'action : VISA DU RESPONSABLE ASSURANCE QUALITE :

REMARQUE COMPLEMENTAIRE :

ANNEXE 14 : FICHE DE DEMANDE D'ACTION CORRECTIVE

	DEMANDE D'ACTION ❑ **CORRECTIVE** ❑ **PREVENTIVE** ❑ **REMARQUE**	**N° :**

Date d'émission : ……

ORIGINE :

☐ Anomalie ☐ Réclamation ☐ Audit interne ☐ Audit client ☐ Inspection ☐ Audit ISO ☐ Autre

Référence : ……

DESCRIPTION DE LA DEVIATION :

Classification :

❑ MINEUR ❑ MAJEUR ❑ CRITIQUE ❑ ANNULE

Impact :

❑ QUALITE ❑ ENVIRONNEMENT ❑ SECURITE

Action(s) proposée(s)	Responsable(s)	Délai(s)	Date(s) de réalisation

ACTIONS REALISEES / OBSERVATIONS (A REMPLIR PAR LE RESPONSABLE DE L'ACTION) :

DATE : **NOM +VISA DU RESP DE L'ACTION :**

DATE DE CLOTURE : **NOM + VISA SMQ / SME :**

VERIFICATION DE L'EFFICACITE :

❑ SATISFAISANT ❑ NON SATISFAISANT

Commentaires et enregistrements joints :

DATE DE VERIFICATION DE L'EFFICACITE : **NOM + VISA SMQ / SME :**

Joindre les documents nécessaires

ANNEXE 15 : FICHE DE DEMANDE D'ACTION DE CHANGE CONTROL

	DEMANDE D'ACTION DE MODIFICATION	N° :

Date d'émission : ……

REFERENCE DU CHANGE CONTROL :

DESCRIPTION DE LA MODIFICATION :

Classification :

Impact :

❑ QUALITE ❑ ENVIRONNEMENT ❑ SECURITE

Action(s) proposée(s)	Responsable(s)	Délai(s)	Date(s) de réalisation

ACTIONS REALISEES / OBSERVATIONS (A REMPLIR PAR LE RESPONSABLE DE L'ACTION) :

DATE : **NOM +VISA DU RESP DE L'ACTION :**

DATE DE CLOTURE : **NOM + VISA SMQ / SME :**

VERIFICATION

❑ SATISFAISANT ❑ NON SATISFAISANT

Commentaires et enregistrements joints :

DATE DE VERIFICATION DE L'EFFICACITE : **NOM + VISA SMQ / SME :**

Joindre les documents nécessaires

ANNEXE 16 : CAHIER DES CHARGES

Référence :	CAHIER DES CHARGES INTERNE	Page : 1/8
Date de rédaction :		

Destinataire : service informatique

Demandeur : Service Assurance Qualité

Logiciel concerné : Gestion de données Assurance Qualité

Objet : modification de la partie Gestion des Change Control

Liste des modifications demandées :

MODIFICATIONS MINEURES :

1- Recherche d'un change control à partir de son identifiant

2- Modification des paramètres lors de l'entrée des données pour un item

3- Gestion des items

MODIFICATIONS MAJEURES :

4- Emission de fiche d'action de modification

Fonction	Nom	Date	Signature
Rédacteur			
Service informatique			
Assurance qualité			

1- RECHERCHE D'UN CHANGE CONTROL A PARTIR DE SON IDENDENTIFIANT :

OBJECTIF DE LA MODIFICATION : Permettre de retrouver un change control en tapant sa référence.

Insérer dans la fenêtre principale de gestion des Change Control (figure 1) un encadré « identifiant » comme c'est déjà le cas pour la gestion des anomalies (figure 2) et des DAC.

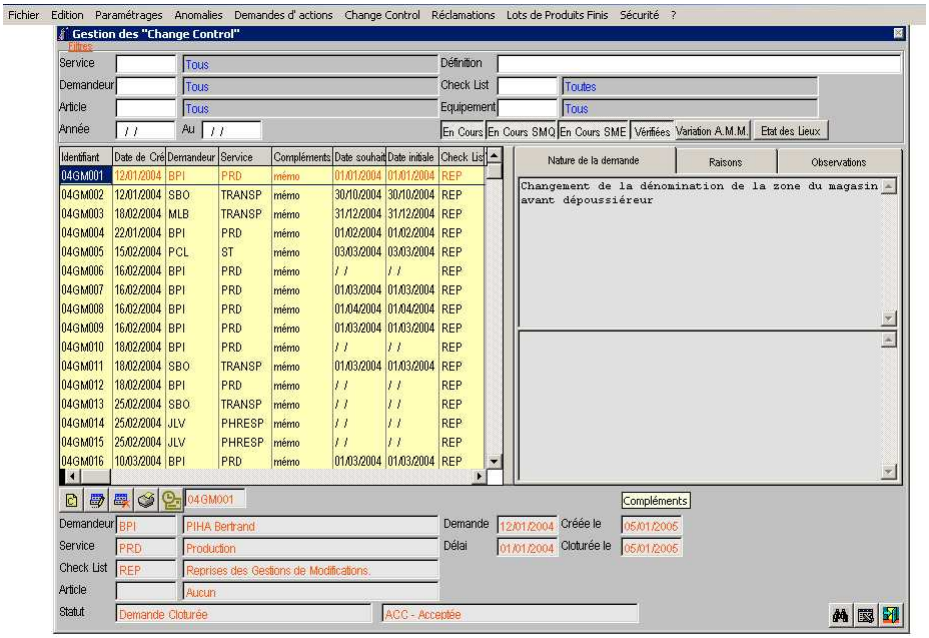


Figure 1 : fenêtre principale de gestion des Change Control

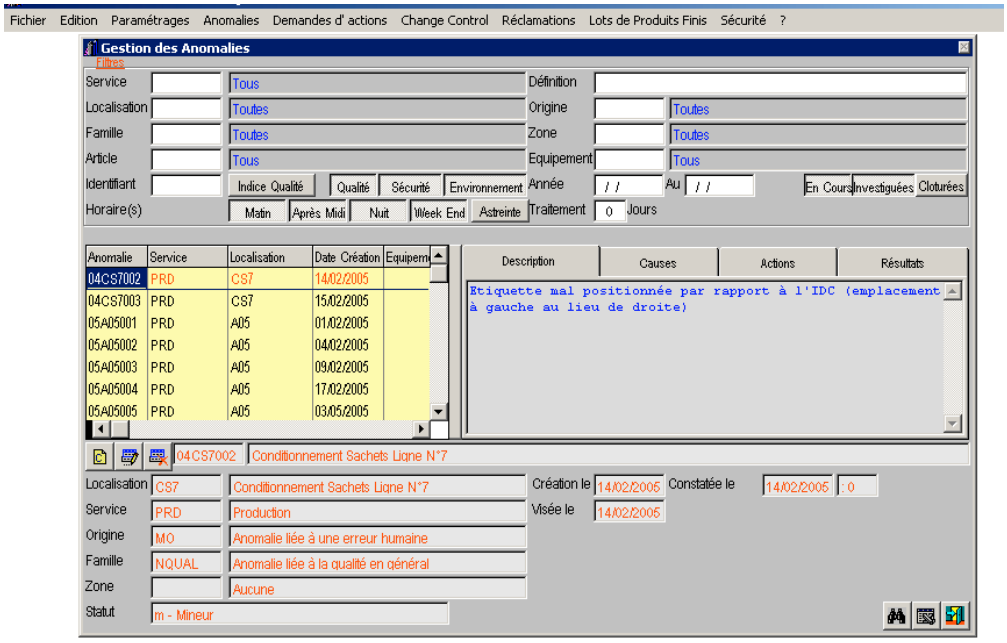


Figure 2 : fenêtre principale de gestion des anomalies

2- MODIFICATION DES PARAMETRES LORS DE L'ENTREE DES DONNEES POUR UN ITEM

OBJECTIF DE LA MODIFICATION : sécuriser l'enregistrement des données au niveau du logiciel lors de l'enregistrement d'un item

Lorsque l'on renseigne les fenêtres 1 et 2 d'un item (voir figure 3) et qu'on clique pour renseigner la partie 3, toutes les informations renseignées en 1 et 2 sont effacées à l'enregistrement de la partie 3. Les données sont sauvegardées uniquement si on clique sur un autre item et qu'on revient sur l'item voulu pour compléter la partie 3.

Modifier le logiciel en conséquence pour conserver les données en 1 et 2 lors de l'enregistrement de la partie 3.

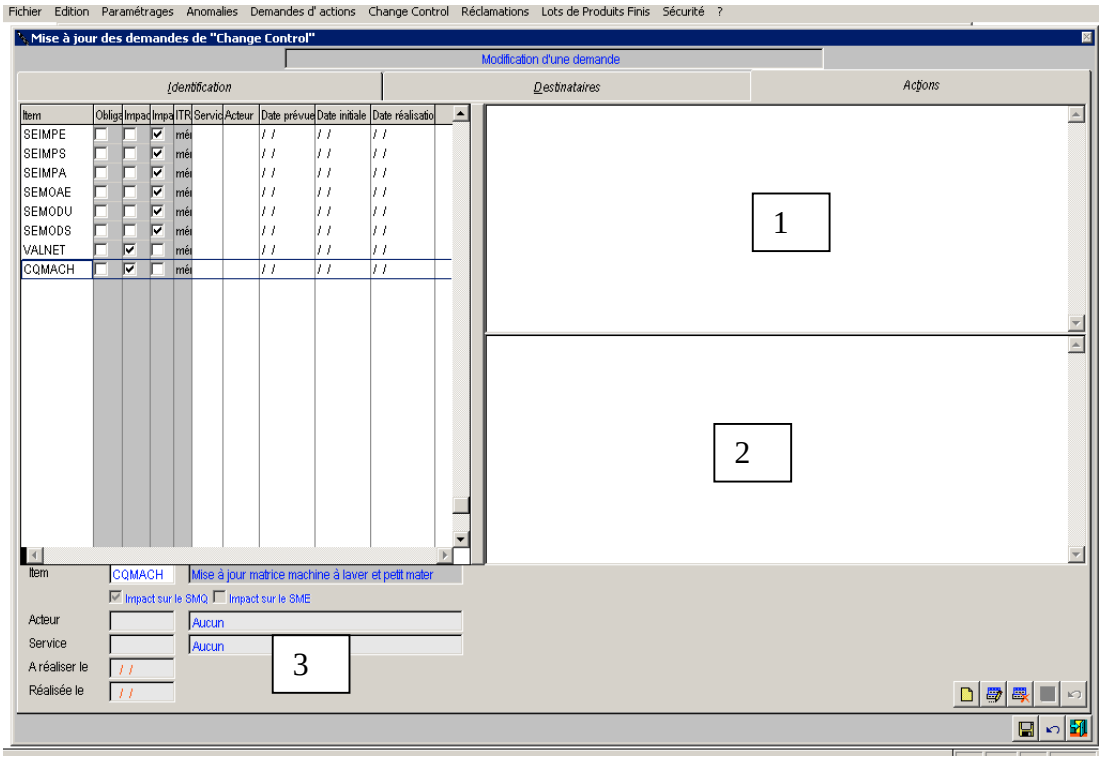


Figure 3

3 - GESTION DES ITEMS

OBJECTIF DE LA MODIFICATION : pouvoir supprimer des items existants sans modifier les Change Control déjà existants.

Lorsqu'on supprime un item existant, le nom de l'item disparaît dans les Change Control existants (voir exemple ci-dessous - figure 4).

Afin de faire un tri dans les items existants et supprimer ceux qui ne sont pas nécessaire, modifier le logiciel de façon à ce qu'à la suppression d'un item, les change control existant conserve la dénomination de l'item. Si ce n'est pas possible, faire en sorte qu'on puisse bloquer un item, c'est à dire qu'on ne puisse plus y accéder lors de la sélection des items à la création d'une check-list ou de l'ajout d'un item à l'ouverture d'un change control (figure 5).

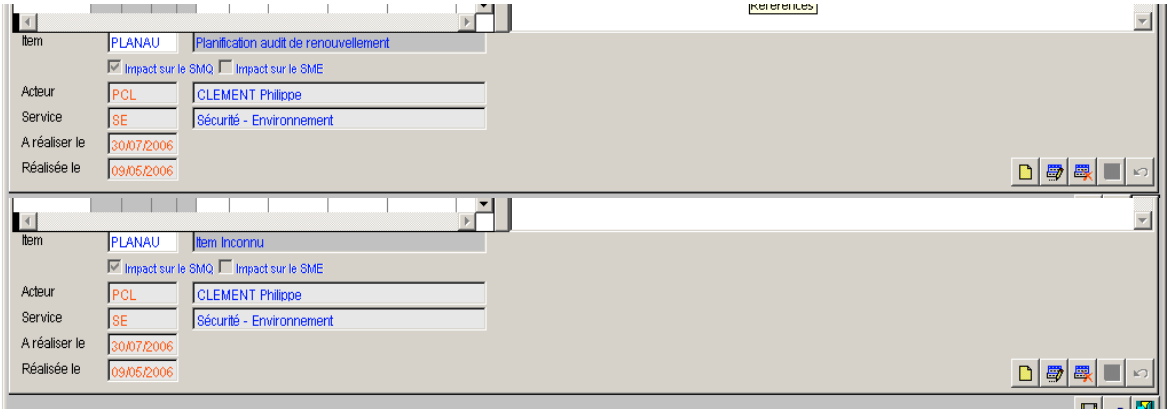


Figure 4

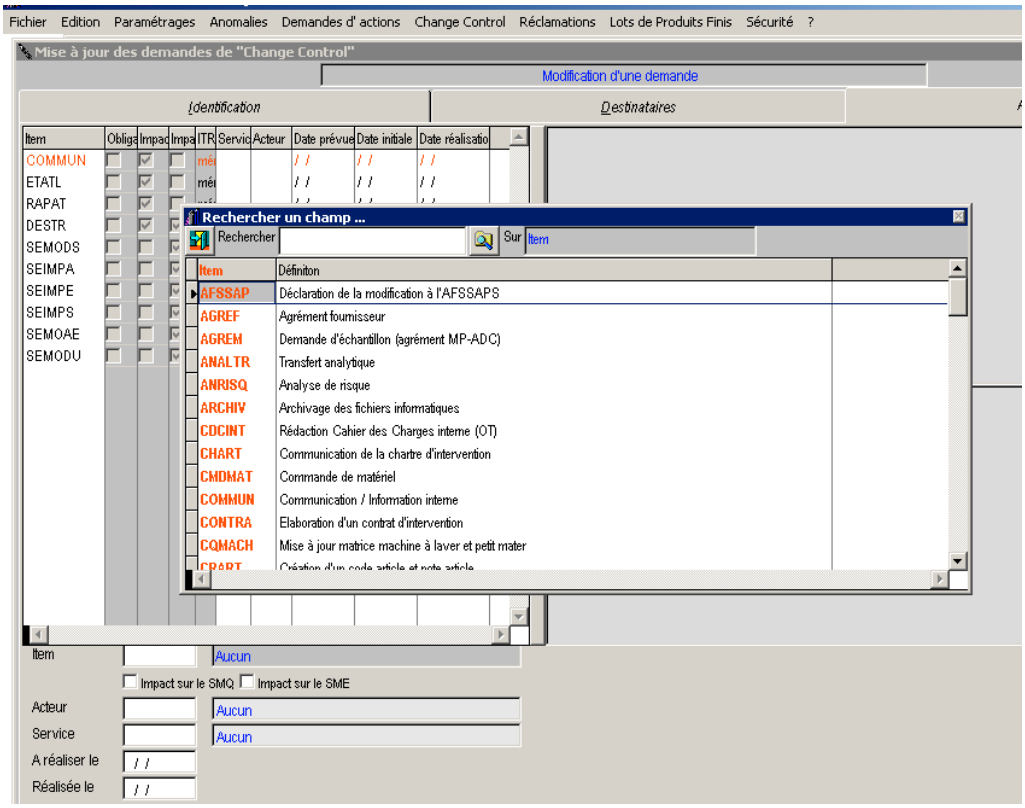


Figure 5

5- EMISSION DE FICHE D'ACTION DE MODIFICATION

OBJECTIF DE LA MODIFICATION : associer la gestion des Change Control à celle de la gestion des modifications pour faciliter le suivi des actions mises en place dans le cadre d'un change control en :

- émettant une fiche d'action par item
- permettant le suivi des actions en cours par service
- permettant une relance automatique des services

Pour chaque item ouvert compléter lors d'une ouverture de change control, émettre une fiche d'action de modification (figure 6) sur le modèle des fiches de demandes d'actions correctives (voir figure 7).

La source des informations à faire figurer sur la fiche d'action est signalée dans la figure 8.

Créer une relance automatique des actions en cours et en retard une fois par mois.

	DEMANDE D'ACTION DE MODIFICATION	N° :

Date d'émission : ……

REFERENCE DU CHANGE CONTROL :

DESCRIPTION DE LA MODIFICATION :

Classification :

Impact :

❑ QUALITE ❑ ENVIRONNEMENT ❑ SECURITE

Action(s) proposée(s)	Responsable(s)	Délai(s)	Date(s) de réalisation

ACTIONS REALISEES / OBSERVATIONS (A REMPLIR PAR LE RESPONSABLE DE L'ACTION) :

DATE : NOM + VISA DU RESP DE L'ACTION :

DATE DE CLOTURE : NOM + VISA SMQ / SME :

VERIFICATION

❑ SATISFAISANT ❑ NON SATISFAISANT

Commentaires et enregistrements joints :

DATE DE VERIFICATION DE L'EFFICACITE : NOM + VISA SMQ / SME :

Joindre les documents nécessaires

Figure 6

	DEMANDE D'ACTION ☐ CORRECTIVE ☐ PREVENTIVE ☐ REMARQUE	N° :

Date d'émission : ……

ORIGINE :

☐ Anomalie ☐ Réclamation ☐ Audit interne ☐ Audit client ☐ Inspection ☐ Audit ISO ☐ Autre

Référence : ……

DESCRIPTION DE LA DEVIATION :

Classification :

☐ MINEUR ☐ MAJEUR ☐ CRITIQUE ☐ ANNULE

Impact :

☐ QUALITE ☐ ENVIRONNEMENT ☐ SECURITE

Action(s) proposée(s)	Responsable(s)	Délai(s)	Date(s) de réalisation

ACTIONS REALISEES / OBSERVATIONS (A REMPLIR PAR LE RESPONSABLE DE L'ACTION) :

DATE : NOM+VISA DU RESPDE L'ACTION :

DATE DE CLOTURE : NOM + VISA SMIQ / SME :

VERIFICATION DE L'EFFICACITE :

☐ SATISFAISANT ☐ NONSATISFAISANT

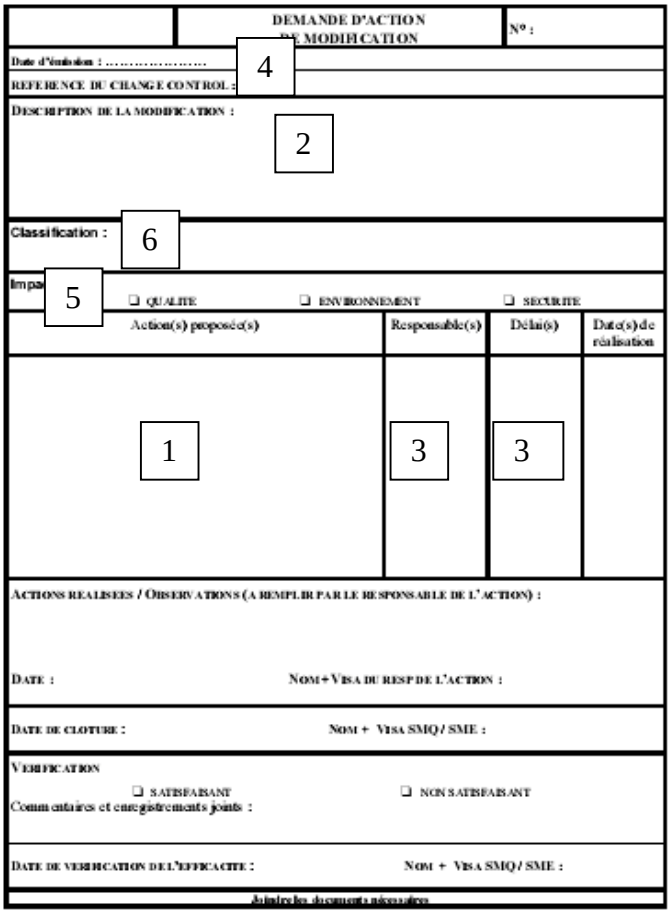
Commentaires et enregistrements joints :

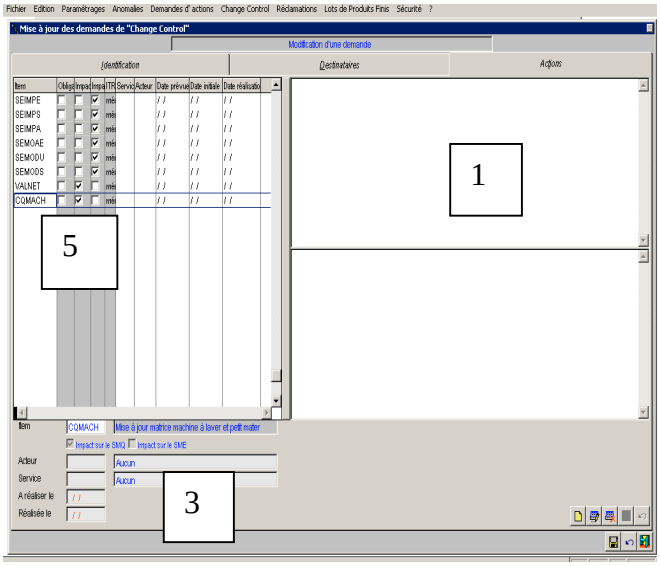
DATE DE VERIFICATION DE L'EFFICACITE : NOM + VISA SMIQ / SME :

Joindre les documents nécessaires

AQMO 08 0320/00 – Annexe 1

Figure 7


DEMANDE D'ACTION
N° :
Date d'émission : ……
REFERENCE DU CHANGE CONTROL :
DESCRIPTION DE LA MODIFICATION :
Classification :
Impa
QUALITE
ENVIRONNEMENT
SECURITE
Action(s) proposée(s)
Responsable(s)
Délai(s)
Date(s) de réalisation
ACTIONS REALISEES / OBSERVATIONS (A REMPLIR PAR LE RESPONSABLE DE L'ACTION) :
DATE :
NOM+VISA DU RESP DE L'ACTION :
DATE DE CLOTURE :
NOM + VISA SMQ / SME :
VERIFICATION
SATISFAISANT
NON SATISFAISANT
Commentaires et enregistrements joints :
DATE DE VERIFICATION DE L'EFFICACITE :
NOM + VISA SMQ / SME :
1
2
3
3
4
5
6


Mise à jour des demandes de "Change Control"
1
3
5

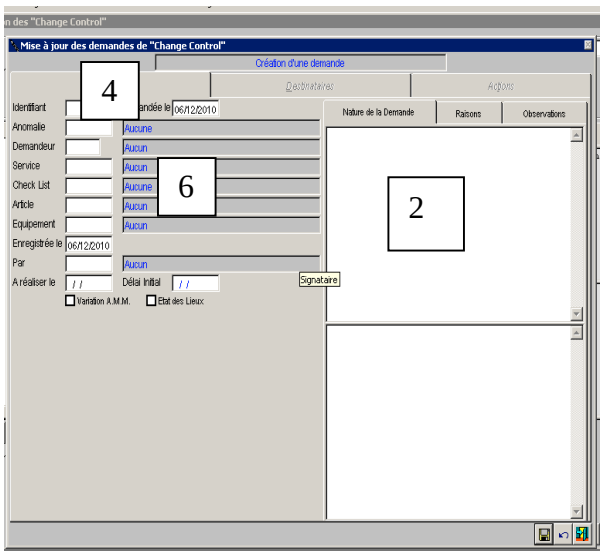

Mise à jour des demandes de "Change Control"
4
6
2

Figure 8

ANNEXE 17 : NOUVELLE VERSION DE LA PROCEDURE DE GESTION DES MODIFICATIONS

Référence : AQ GN 01 093/09	PROCEDURE GENERALE DE GESTION DES MODIFICATIONS (*CHANGE CONTROL*)	Page : 1/8
Date d'établissement : Novembre 2010		Date de mise en application :

AQ GN 01 093/00 du 15/05/2002
Création

AQ GN 01 093/01 du 16/07/2002
Modification de la fiche de gestion des modifications - Suppression des annexes 2 et 3.

AQ GN 01 093/02 du 15/09/2003
Ajout d'une liste des impacts potentiels et de l'information du client dans le processus de gestion des modifications. Modification de la fréquence des réunions.

AQ GN 01 093/03 du 20/04/2004
Ajout de la composition du comité de *change control*
Modification du § définitions. Modification de la fréquence des réunions. Modification de l'annexe 1.

AQ GN 01 093/04 du 10/06/2005
Mise à jour de la procédure : amélioration de la traçabilité des *change control* refusés, mise à jour du logigramme. Modification de l'annexe 1 (Fiche d'enregistrement *change control*).
Ajout de l'annexe 2 (Tableau de suivi des *change control*). Modification de la liste des destinataires : rajout Service Client.

AQ GN 01 093/05 du 10/01/2006
Mise à jour de la procédure Modification de l'annexe 1 (Fiche d'enregistrement Change Control).
Ajout de l'annexe 2 (Tableau de suivi des change control).

AQ GN 01 093/06 du 07/12/2006
Modification des modalités et de la fréquence des réunions *change control*

AQ GN 01 093/07 du 16/01/2008
Précision sur la mise en place ou non de *change control* pour le changement des ADC
Modification des documents d'enregistrement et de suivi

AQ GN 01 093/08 du 12/05/2010
Ajout de la partie Sécurité Environnement de la gestion des modifications.
Mise à jour du mode opératoire.

AQ GN 01 093/09 du 08/11/2010
Mise en place de l'utilisation d'une fiche de demande de modification et d'un formulaire d'évaluation de la modification. Mise à jour du mode opératoire et des destinataires.
Ajout de la gestion de l'arrivée d'un nouveau cadre par Change Control (DAC10 370)

Fonction	Nom	Date	Signature
Rédacteur			
Transposition / Méthodes / Magasin réception / Planning			
Contrôle Qualité			
Opérations / Services Techniques / Environnement/ Service Informatique			
Magasin expédition / Ressources Humaines			
Service client			
Direction / Achats / Affaires réglementaires			
Services Finances			
Production			
Approbateur			

1. OBJET

Cette procédure a pour objet d'établir la gestion formelle des changements impliqués dans les aspects :

- Qualité, sécurité, environnement et/ou réglementaires des composants et des produits,
- Des procédés ou équipements de production (fabrication, conditionnement et contrôle),
- Informatiques pouvant avoir une influence sur la qualité, la sécurité et l'environnement.

La gestion des changements à pour objet d'évaluer, de valider, l'impact sur tous les produits fabriqués par Pharmatis en vue d'assurer :

- La conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF),
- La conformité aux dossiers d'enregistrements,
- La conformité aux exigences des clients (cahiers des charges),
- La conformité à la norme ISO 9001 en vigueur sur le site.
- La conformité à la norme ISO 14001 en vigueur sur le site.

Cette procédure ne concerne pas les opérations de maintenance lorsqu'il s'agit de remplacement d'équipements à l'identique.

2. RESPONSABILITES

Chaque responsable de service est concerné par une demande de modification touchant son service et doit donc :

- Veiller à la mise en œuvre et au respect de l'application de la présente procédure,
- S'engager à ce que toute modification soit préalablement et formellement autorisée avant de mettre en œuvre le plan d'actions pour réaliser les modifications
- Attester qu'il a évalué (dans les limites de son domaine de compétences) les effets directs ou indirects de la modification sur la qualité, la sécurité et l'environnement.

3. DEFINITIONS

Modification : Toute modification prévue, permanente et planifiée couverte par l'un des domaines d'application (voir § 6) et respectant toutes les exigences réglementaires en vigueur.

Système de gestion des modifications : Système permettant d'approuver, vérifier et suivre la mise en œuvre d'une modification proposée et justifiée.

Document de Gestion de Modification : Document permettant de demander, vérifier, approuver et suivre la mise en œuvre d'une proposition de modification. (voir Annexe 2)

4. LISTE DES DOCUMENTS INTERNES CITES

N/A

5. COMPOSITION DU COMITE DE *CHANGE CONTROL*

Le Comité de *change control* est constitué par :

- Le Responsable Assurance Qualité,
- Le Responsable du Contrôle Qualité,
- Le Responsable Transposition Industrielle et Méthodes,
- Le Responsable Production,
- Le Responsable des Opérations en charge de la Production, des Services Techniques, de l'Informatique et de la Sécurité et de l'Environnement,

D'autres collaborateurs représentants ou non l'un des membres du Comité de *change control* peuvent participer aux réunions de ce Comité.

6. DOMAINES D'APPLICATION ET MODIFICATIONS CONCERNEES

La présente liste des domaines et des types de modifications affectées par le système de gestion des modifications n'est pas exhaustive.

Chaque responsable de service peut demander une modification s'il considère que celle-ci a un impact sur la Qualité, la Sécurité ou l'Environnement ou les exigences réglementaires du produit et qu'elle affecte un autre domaine que ceux décrits ci-dessous.
(Voir également l'annexe 1 : Liste non exhaustive des *check lists* et des items pouvant être associés).

Tableau 1 : Liste non exhaustive des *change controls*

Domaines d'application	Exemples de types de modifications
Matières premières (actif et excipients)	• Nouvelle matière première • Changement de fabricant et/ou de fournisseur • Cahier des charges • Changement de spécifications et / ou de qualité
Articles de conditionnement primaires	• Fournisseurs • Changement de spécifications et / ou de qualité
Articles de conditionnement "imprimés pharmaceutiques" (Etiquettes, étuis, notices, etc.)	• Fournisseurs • Changement de spécifications et/ou de qualité (hors modification n'ayant pas d'impact sur le process de conditionnement)*
Articles de conditionnement secondaires et tertiaires	• Modifications des spécifications pouvant avoir un impact sur le process de conditionnement
Fabrication	• Développement de nouveau produit (essai de faisabilité) • Formule • Arrêt de production d'un produit • Fabrication d'un nouveau produit (transfert produit) • Taille du lot • Contrôles en cours de fabrication • Paramètres d'un procédé de fabrication • Ordre des opérations d'un procédé de fabrication • Dossier de fabrication
Conditionnement	• Système de numérotation ou de codification • Méthodes de conditionnement • Contrôles en cours de conditionnement • Dossier de conditionnement • Création d'un article de conditionnement (modifications dimensionnelles)

* En ce qui concerne le changement de BAT (Bon A tirer) et de dimensions, le service Assurance Qualité définira au cas par cas la nécessité d'ouvrir un *change control*, modification gérée par DAC (Demande d'Action Corrective), etc.

Tableau 1 (suite) : Liste non exhaustive des *change controls*

Domaines d'application	Exemples de types de modifications
Equipements de : ✓ **Conditionnement** ✓ **Contrôle** ✓ **Nettoyage** ✓ **Production**	• Déménagement d'un équipement • Mode de fonctionnement • Paramètres d'exploitation • Composants • Instruments de mesure • Modification partielle ou totale d'un équipement • Remplacement d'une partie ou de la totalité d'un équipement (fabrication ou conditionnement) • Réparation inhabituelle
Nettoyage des équipements ou des locaux	• Méthodes de nettoyage • Produits de nettoyage • Entreprise de sous-traitance de nettoyage • Durée de validité de nettoyage
Produits intermédiaires et vracs	• Spécifications • Contrôles en cours de process • Contenants des produits intermédiaires ou vracs
Méthodes analytiques	• Transfert analytique • Méthodes d'analyses • Délégation d'analyses • Réactifs, substances de référence • Dossier de contrôle • Changement d'appareillage
Stockage / distribution	• Lieu de stockage • Conditions de stockage ou de transport
Données réglementaires	• Nouvelle exigence réglementaire • Mise à jour réglementaire
Systèmes informatisés et / ou automatisés	• Création • Modification
Locaux	• Agencement interne • Construction de nouveaux locaux
Personnel*	• Arrivée d'un nouveau cadre

* les autres modifications liées au personnel sont gérées par un système indépendant du système de gestion des modifications.

7. MODE OPERATOIRE

7.1. Logigramme du fonctionnement du système de gestion des modifications

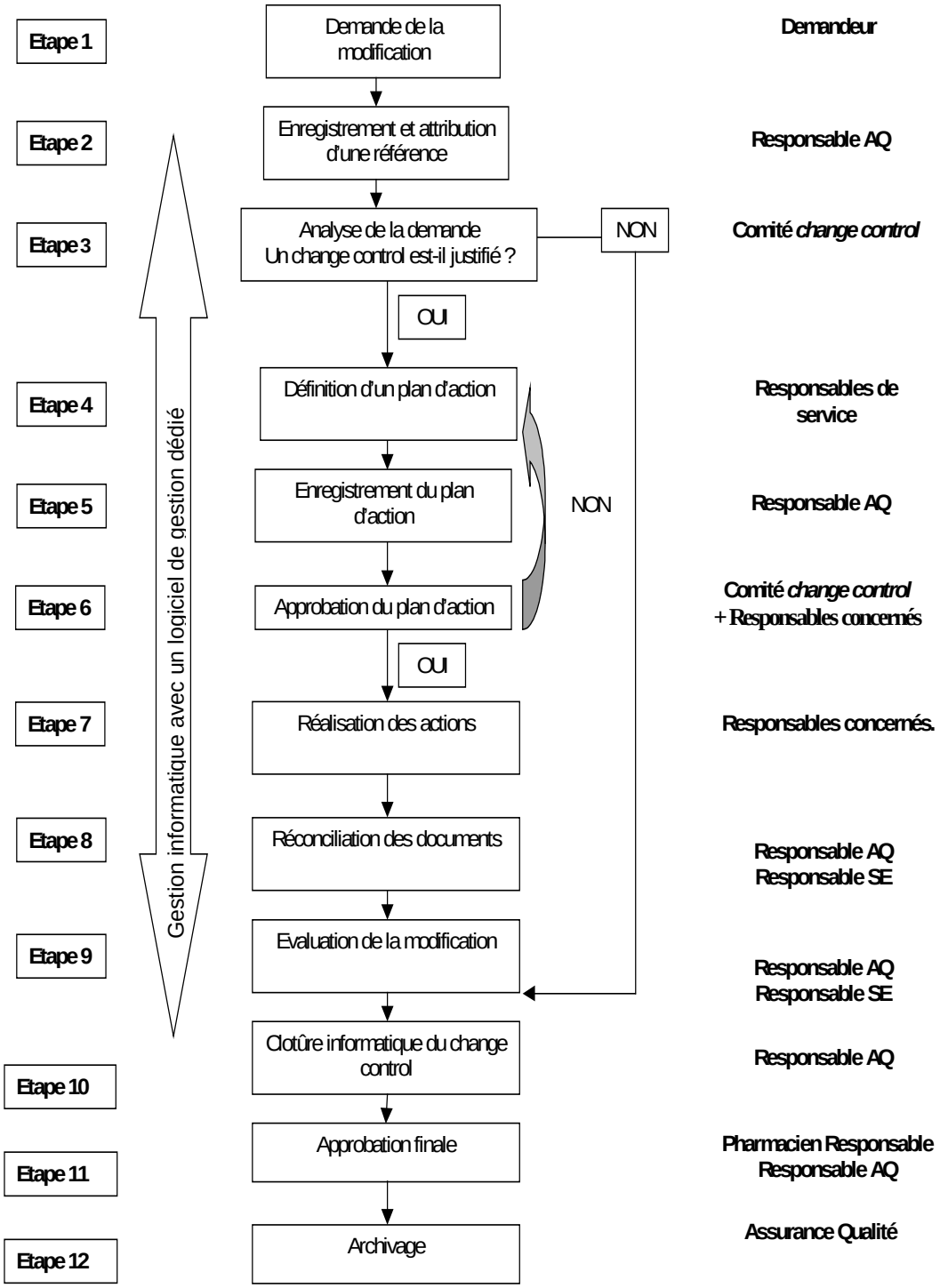


Figure 1

7.2. Description des étapes, des responsabilités associées et consignes pour compléter la fiche de Gestion des Modifications (cf. Annexe 2)

Etape 1 : Demande de modification (ou *change control*)

- Chaque responsable de service impliqué dans les aspects Qualité, Sécurité, Environnement et/ou réglementaires d'un produit, procédé ou équipement peut initier une demande de modification.
- Le demandeur complète la fiche de demande de modification (Annexe 3) et la transmet au service Assurance Qualité pour enregistrement.

Etape 2 : Enregistrement de modification (ou *change control*)

- Le service Assurance Qualité enregistre la demande et lui affecte un numéro selon la règle de numérotation suivante :

Règle de numérotation : Attribution un numéro sous la forme **XX**GM**YYY** où XX correspond aux deux derniers chiffres de l'année en cours et YYY au numéro d'enregistrement : 001, pour le premier enregistrement de l'année, incrémenté de 1 à chaque demande.

Etape 3 : Analyse préalable de la demande

La demande est évaluée par le responsable Assurance Qualité pour définir si la demande rentre bien dans le cadre de cette procédure. Il peut consulter pour avis le Comité Change Control. Il complète la deuxième partie de la fiche de demande de modification.

Si la demande doit faire l'objet d'un Change Control, un plan d'action est défini (voir étape 4). Sinon, la demande est clôturée (voir étape 10).

Etape 4 et 5: Définition et enregistrement du plan d'action

Si la demande rentre bien dans le cadre de cette procédure, le formulaire d'évaluation de la demande de modification (Annexe 4) est édité par le service Assurance Qualité et mis en signature. Tous les responsables de service complètent la partie dédiée à leur service et définissent les actions qu'ils jugent nécessaires de mettre en place (nature de l'action et délais de réalisation).

Ces actions doivent prendre en compte les impacts sur les points suivants :

- La documentation,
- Qualification du matériel,
- Validation des procédés,
- La réglementation,
- Les aspects environnementaux,
- Information du client

Le questionnaire complété est retourné à l'Assurance Qualité. Le responsable Assurance Qualité valide le plan d'action proposé et l'enregistre sur le logiciel.

Etapes 6 : Approbation du plan d'action

- Le service Assurance Qualité confirme l'enregistrement de la demande par e-mail (envoi d'une copie du document change control pour information - voir modèle Annexe 2).
- Tous les responsables concernés par le plan d'action acceptent et signent la demande de modification.
- Si le plan d'action est refusé, le plan d'action est revu.

Etape 7 : Réalisation des actions prévues

- Chaque responsable concerné met en œuvre les actions définies dans le délai imparti.
- Le suivi de l'état d'avancement des modifications est effectué régulièrement à l'aide de l'extraction des *Change Controls* en cours de réalisation (Annexe 5).

Etape 8 : Réconciliation des documents

- L'ensemble des documents nécessaires à la gestion de la modification concernée est regroupé à l'Assurance Qualité à l'exception des documents relatifs à la sécurité de l'environnement qui sont regroupés par le service Sécurité / Environnement.

Etape 9 : Evaluation:

- Lorsque toutes les actions retenues ont été réalisées :
  - le Responsable Assurance Qualité vérifie la réalisation des actions concernant le SMQ et évalue la partie SMQ de la modification.
  - le Responsable Sécurité Environnement vérifie la réalisation des actions concernant le SME et évalue la partie SME de la modification.

Etape 10 : Clôture informatique de la demande :

- Lorsque les deux parties (SMQ et SME) sont évaluées, le Responsable Assurance Qualité clôture la demande de modification, imprime le plan d'action complété, et approuve la modification

- Si la demande avait été refusée, la mention "Annulée" est indiquée dans les colonnes "observation" et "date de clôture" du tableau de suivi. Le document de gestion des modifications est visé par le service Assurance Qualité et par le Pharmacien Responsable ou le Pharmacien Responsable Intérimaire.

Etape 11 : Approbation finale :

- Le Pharmacien Responsable ou le Pharmacien Responsable Intérimaire autorise la modification.

Etape 12 : Archivage

- Le service Assurance Qualité archive tous les documents relatifs à la gestion des modifications.

7.3. Gestion informatique

L'enregistrement des *change controls* est assuré par le service Assurance Qualité. L'enregistrement est réalisé sur un logiciel de suivi dédié aux *change controls*.

La gestion (suivi des délais, etc.) pour la partie SMQ est assurée par le service Assurance Qualité et pour la partie SME par le service Sécurité Environnement

8. LISTE DES DESTINATAIRES

SERVICES	NB D'EXEMPLAIRES
Assurance Qualité	1
Achats	1
Contrôle Qualité	1
Services Techniques / Sécurité – Environnement / Informatique	1
Méthodes / Transposition / Planning	1
Magasin Expédition	1
Magasin Réception	1
Responsables d'Equipe Production	1
Direction / Service client	1
Finances	1
Ressources Humaines / Services Généraux	1

9. LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Listes non exhaustives des "*check list*" et des Items pouvant être associés (1 page)

Annexe 2 : Fiche de gestion des modifications et tableau de suivi des modifications (ou *change control*) (2 pages)

Annexe 3 : Fiche de demande de modification (1 page)

Annexe 4 : Formulaire d'évaluation de la demande de modification (16 pages)

Annexe 5 : Tableau de suivi des modifications (ou *change control*) (1page)

Référence : AQ GN 01 093/09	ANNEXE 1 LISTE NON EXHAUSTIVE DES CHECK LIST ET DES ITEMS POUVANT ETRE ASSOCIES	1 page

Liste des "*check list*" *change control* (liste non exhaustive)

ADCI : Changement article de conditionnement primaire
ADCII : Changement article de conditionnement II et III
ADCIMP : Changement article de conditionnement (imp. Pharma)
ANAMD : Changement de méthode d'analyse (PF, MP)
CDTMD : Modification d'une ligne de conditionnement
FABMD : Modification d'une installation de fabrication
FABTRA : Transfert de process fabrication (interne)
INFO : Création/Modification d'un prog. informatique
MPACT : Changement origine matière première (actif)
MPEXP : Changement origine matière première (excipient)
NEPMD : Changement désinfectant nett. Installation/locaux
PFCDMD : Modification PF conditionnement (IDC)
PFESS : Essai Faisabilité & Développement nouveau produit
PFTRA : Transfert produit fini (nouveau produit)
PRCMD : Modification process de fabricatio

Liste des "items" pouvant être associés à une check list (liste non exhaustive)

AGREF : Agrément fournisseur
AGREM : Demande d'échantillon (agrément fournisseur)
ANRISQ : Analyse de risque
CDCINT : Rédaction Cahier des Charges intern (OT)
CRART : Création d'un code article et note article
ESSFOR : Essai formulation (nouveau produit/chgt MP)
ETATL Mise à jour dans l'état des lieux (année)
IMPDOC : Vérification documentaire 'équivalence produit)
AMPPHA : Vérification de l'impact pharmaceutique
IMPREG : Vérification de l'impact réglementaire
INCDT : Inactivation de documents de conditionnement
INFCC : Information client (courrier)
INFOCR : Information client (revue annuelle produit)
MDCDC : Modification du Cahier des Charges
MDCDT : Modification de documents de conditionnement
MDFAB : Modification de documents de fabrication
MDIDC : Modification Instructions de Conditionnement
MDINFO : Modification/Développement informatique
MDINS : Modification de l'installation
MDNOM : Modification & Mise à jour des nomenclatures
MDPROC : Modification procédure / mode opératoire
MDSTD : Modification des standards
QI : Qualification d'installation
QO : Qualification Opérationnelle
RDCDC : Rédaction d'un Cahier des Charges
RDCDT : Rédaction de document de conditionnement
RDFAB : Rédaction de documents de fabrication
RDPROC : Rédaction de procédure
SPEART : Définition des spécifications article (note article)
STAB : Test de stabilité (commerciales, ICH)
SEIMPA : Impact sur la situation administrative du site
SEIMPE : Impact sur les aspects significatifs environnement
SEIMPF : Impact des fournisseurs sur l'environnement
SEMOAE : Modification de l'analyse environnementale
SEMODS : Modification fiche de données sécurité
SEMODU : Modification du document unique
SEPPPT : Elaboration du plan de prévention, permis de travail
VALANA : Validation analytique t (protocole & rapport)
VALCDC : Validation conditionnement (protocole et rapport)
VALINF : Validation informatique (QI, QO, QP)
VALNET : Validation de nettoyage (protocole et rapport)
VALPRC : Validation du process (protocole et rapport)
VERANL : Vérification analytique (changement de MP)
VERFAI: Vérification de faisabilité sur le process existant

Référence : AQ GN 01 093/09	ANNEXE 2 FICHE DE GESTION DES MODIFICATIONS (organisation des différentes parties*)	2 pages

FICHE DE GESTION DES MODIFICATIONS

Demandeur : ***Nom, prénom du demandeur***	**Service :** ***Service du demandeur***
Date : ***date de la demande***	**Visa** ***Signature du demandeur***

n° enregistrement : *XXGMYYY* **Date et visa AQ :** *Nom/Prénom* *Date d'enregistrement*

Nature de la modification :

Expliquer la nature de la modification demandée

Lister si possible les produits concernés par la demande

Raisons de la modification :

Expliquer la raison de la modification

Date de réalisation souhaitée : *Date du délai de réalisation (correspond à la date du plus grand délai*

Article concerné : *Code et libellé article (MP, ADC, PF) concerné par la modification*

Equipement concerné : *Identification de l'équipement concerné par la modification*

Suivi du Traitement :

Informations diverses concernant le traitement d'une demande :

- *Information complémentaire sur l'origine de la demande*
- *Etc.*

APPROBATION DE LA MODIFICATION		
SERVICES APPROBATEURS**	Date	Visa
PRODUCTION		
CONTRÔLE QUALITÉ		
TRANSPOSITION		
TECHNIQUES		
SÉCURITÉ - ENVIRONNEMENT		
AFFAIRES RÉGLEMENTAIRES		
ASSURANCE QUALITÉ		
SERVICE CLIENTS		

AUTORISATION DE LA MODIFICATION		
RESPONSABLE AQ		/ /
PHARMACIEN RESPONSABLE		/ /

* La grandeur des différentes parties de la fiche de Change Control sera variable selon le contenu

** D'autres services destinataires pourront figurer selon l'implication du change control.

Référence : AQ GN 01 093/09	ANNEXE 2 FICHE DE GESTION DES MODIFICATIONS (organisation des différentes parties*)	2 pages

FICHE DE GESTION DES MODIFICATIONS***

Demandeur : ***Nom, prénom du demandeur***	**Service :** ***Service du demandeur***
Date : ***date de la demande***	*Rappel du type du change control (check list)*
N° enregistrement : ***XXGMYYY*** **Date et visa AQ : PIGNARD Daniel** ***Date d'enregistrement***	

Items*	Responsable**	Délai	Réf. Document de suivi	Clos
Information client (courrier)	service clients	15/01/2008	. Information client le 30/11/2007	
Vérification de l'impact réglementaire	l'assurance qualité	15/01/2008	=> Fabricant non enregistré dans le dossier d'AMM en vigueur => Type de variation : variation de type IB	Oui
Création d'un code article et note article		15/01/2008	=> Pas de création de nouveau code car agrément d'un nouveau fournisseur	Oui
Demande d'échantillon (agrément MP-ADC)		15/01/2008		Oui
Agrément fournisseur	assurance qualité			
Vérification analytique (changement de MP)	contrôle qualité			
Aspect sécurité environnement (FDS)	sécurité - environnement			
Modification méthode d'analyse (ADC/MP/PF)	contrôle qualité	15/01/2008	Non Applicable (pas de changement de code article)	Oui
Modification de document de fabrication	méthodes	15/01/2008	Non Applicable (pas de changement de code article)	Oui
Modification de document de conditionnement	méthodes	15/01/2008	Non Applicable (pas de changement de code article)	Oui
Validation du process (protocole et rapport)	méthodes	30/01/2008	- Mise en œuvre en janvier 2008 => Campagne de…	

Ce *qu'il faut faire et référence des documents à demander, à modifier,* etc.

Ce qui a été fait (enregistré au fur et à mesure de la réalisation)

* La grandeur des différentes parties de la fiche de change control sera variable selon le contenu
** D'autres services destinataires pourront figurer selon l'implication du Change Control.
*** Exemple d'une check liste mise en place à la suite de l'ouverture d'un Change Control

FICHE DE DEMANDE DE MODIFICATION (*Change Control*)

Procédure de référence : AQ GN 01 093

Partie à compléter par le demandeur

Demandeur :	Service du demandeur :
Date de la demande :	Visa du demandeur :

NATURE DE LA DEMANDE : *(description détaillée de la demande : situation actuelle – nature du changement – code / client / fournisseur des articles cités – équipements concernés)*

RAISON DE LA DEMANDE : *joindre les justificatifs si nécessaires*

DELAI DE REALISATION SOUHAITE :
Si impératif à respecter merci de le justifier

PRODUITS CONCERNES :

Catégorie de produits :

- ☐ Tous
- ☐ Ampoules
- ☐ Petits flacons
- ☐ Grands flacons
- ☐ Sticks
- ☐ Sachets
- ☐ Tubes
- ☐ Autres catégories :

.....

.....

ou

Liste de produits spécifiques : *(code article / nom du produit / destination / client)*

-
-
-
-
-
-
-

Partie à compléter par le responsable Assurance Qualité

La demande doit-elle être l'objet d'un change control ? ☐ Oui ☐ Non

Si non, justification :.....

.....

ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE :

NUMERO D'ENREGISTREMENT :	DATE D'ENREGISTREMENT :	VISA AQ :

Référence : AQ GN 01 093/09	ANNEXE 3 FICHE DE DEMANDE DE MODIFICATION	1 page

Référence : AQ GN 01 093/09	ANNEXE 5 MODELE DE COMPTE RENDU ET DE SUIVI DES MODIFICATIONS	1 page

Demande	Nature de la Modification	Demandeur	Service	Date de la Demande	Date de réalisation souhaitée	Actions à réaliser	Responsable	Observations	Date de Clôture	Utilisable Dès la 1ère Fois
07GM006	Changement de packaging Liste des produits finis concernés :	SBO	TRANSP	11/01/2007	30/01/2007	Information client (courrier) -	AQ -DPI	Via Revue Annuelle Produit	16/01/2007	Oui
					30/03/2007	Création d'un code article et note article Non Applicable	TRANSP-SBO	Agrément d'un n fournisseur cai spécifications (dimensions qu => pas de créat nouveau code ar	07	
					)/03/2007	Essai de machinabilité ADC Date à planifier Liste des produits pour essai à définir	TRANSP-SBO	- Essais de machinabilité :	30/03/2007	
					)/03/2007	Définition spécifications articles (note article) -	TRANSP-SBO	. Joindre fiche de spécifications techniques (dimension et qualité) fournisseur	30/03/2007	
					30/03/2007	Rapport d'essai nouvel ADC Rapport d'essai synthétique	TRANSP-SBO	Voir essais de machanibilité sur XOLAAM flacon, XXXXX sachet et YYYYYY flacon	30/03/2007	
					30/03/2007	Agrément fournisseur N° d'agrément : 07GM006 du 21/05/2007	AQ -DPI	Après rapport d'essai par le service transposition Audit du fournisseur planifié	21/05/2007	
					3/2007	Modification Intructions de Conditionnement (IDC) Non Applicable	TRANSP-SBO	Pas de changement de code ticle	30/03/2007	
07GM020	PRODUIT XXXXXXX sachets Transfert du conditionnement sur la ligne de conditionnement sachet n°10 Listes de produit(s) concerné(s):	BPI	PRD	04/2007	04/2007	Analyse de risque Ligne de conditionne sachet identique (s dosage identique)	AQ -DPI	=> Pas de risque pharmaceutique	05/04/2007	En attente
					15/04/2007	Modification de l'installation	ST -PCL	Non Applicable => ligne adaptée au produit		
					30/06/2007	Création/Modification des standards	METH -SBO	Suivi mensuel en comité de production	05/04/2007	

Résumé *du Change Control* avec liste des produits concernés) correspondant

Liste des actions à réaliser (items)

Liste des actions réalisées (enregistrement)

Change Control clôturé et utilisable dès la première fois

Change Control en cours de réalisation

*Sur ce tableau apparaissent en fond gris les Items en-cours et sur fond blanc les Items clôturés avec la date de la clôture

ANNEXE 18 : PRESENTATION DU NOUVEAU SYSTEME DE GESTION DES MODIFICATIONS

La gestion des modifications (Change Control)

Présentation de la nouvelle méthode de gestion des modifications

1

Objectif de la réunion

- Rappel du domaine d'application des Change Control

- Présentation des nouveaux documents qui seront utilisés

- Présentation du projet de modification du logiciel pour faciliter le suivi des modifications en cours

2

La gestion actuelle des modifications

- Procédure AQ GN 01 093

- Modification majeure et permanente

- Impact : qualité, sécurité, environnement, informatique

3

La gestion actuelle des modifications

	Demande par mail	**SERVICES**
	Enregistrement	**AQ**
	Proposition d'un plan d'action	**AQ et SE**
	Evaluation et Approbation du plan d'action	**COMITE**
SERVICES	**Réalisation des actions** / **Suivi**	**AQ et SE**
	Réconciliation des documents	**AQ et SE**
	Evaluation de la demande	**AQ et SE**
	Clotûre informatique	**AQ**
	Approbation finale	**AQ et PR**
	Archivage	**AQ**

AQ =Assurance Qualité
SE = Sécurité Environnement
PR = Pharmacien Responsable

4

Quels sont les points à améliorer ?

1/ Concernant la demande d'un Change Control : obtenir toutes les informations essentielles pour ouvrir le change control

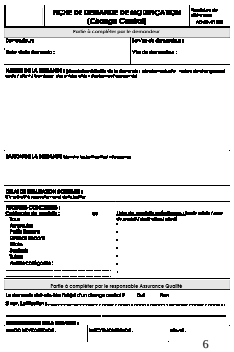
2 /Concernant la détermination du plan d'action
- actions
- délais

3 /Concernant le suivi : tri et relance difficile

5

Les améliorations apportées : Fiche de demande de changement

Objectif :
Avoir le plus de détail possible concernant le changement



• 1 **formulaire** de demande : rubriques listant les éléments essentiels

• 2ème partie: **évaluation préalable** du Change Control

• **Complété par le demandeur** : c'est la personne qui connaît le plus la modification

6

Les améliorations apportées : Formulaire d'analyse du changement

Objectif
définir le plan d'action le plus adapté en terme d'actions et de délais

- **formulaire de demande** : 3 parties :
  - résumé de la demande
  - 1 page **par service** : liste des actions dont le service est responsable
  - information client et enregistrement

7

La nouvelle gestion des modifications

		SERVICES
	Demande par fiche de demande	**SERVICES**
	Enregistrement	**AQ**
	Proposition d'un plan d'action à l 'aide du formulaire	**Tous les services**
SERVICES	**Evaluation et Approbation du plan d'action**	**Comité**
	Réalisation des actions / **Suivi**	**AQ et SE**
	Réconciliation des documents	**AQ et SE**
	Evaluation de la demande	**AQ et SE**
	Clotûre informatique	**AQ**
	Approbation finale	**AQ et PR**
	Archivage	**AQ**

AQ =Assurance Qualité
SE = Sécurité Environnement
PR = Pharmacien Responsable

8

Les améliorations apportées : Nouveau système de suivi

Objectif
Faciliter la diffusion d'information autour des *Change Controls*

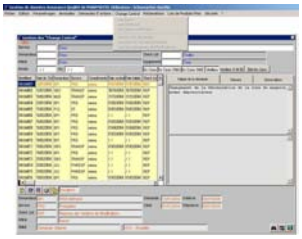
- Système de gestion des DAC
  - 1 **feuille par action**
  - **retour** aux services AQ et SE une fois réalisé

=> Modification informatique

9

En attendant :

- Signaler sur les documents modifiés la référence de Change Control
- Anticiper les demandes de modifications
- Consultation des Change Control ouverts dans le logiciel « gestion AQ »



10

Conclusion

- Nouvelle procédure en signature
- 1 modification à venir
- Période de test

11

12

FACULTE DE PHARMACIE UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1

DEMANDE D'IMPRIMATUR /3496

Date de soutenance : 17 décembre 2010

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE présenté par SCHUMACHER Aurélie Sujet : SUIVI ET AMELIORATION DU SYSTEME DE GESTION DES MODIFICATIONS (CHANGE CONTROL) : EXEMPLE D'UN LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE DE PRODUCTION A FAÇON Jury : Président : Mme PAULUS FRANCINE, Maître de Conférences Directeurs : M. CLAROT IGOR, Maître de Conférences M. LAMBERT ALAIN, Pharmacien Juge : Mme NOIREZ VERONIQUE, Pharmacien Praticien Hospitalier	Vu, Le Président du Jury — Les Directeurs de Thèse Nancy, le — Compiègne le, 15/10/10 **Mme Francine PAULUS** — **M. Alain LAMBERT** Nancy, le **M. Igor CLAROT**
Vu et approuvé, Nancy, le 22 NOV. 2010 Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1, *Francine PAULUS*	Vu, Nancy, le 25.11.2010 Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1, Pour le Président et par Délégation, La Vice-Présidente du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire, ~~Jean-Pierre FINANCE~~ C. CAPDEVILLE-ATKINSON N° d'enregistrement :

N° d'identification :

TITRE

SUIVI ET AMELIORATION DU SYSTEME DE GESTION DES MODIFICATIONS (CHANGE CONTROL) : EXEMPLE D'UN LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE DE PRODUCTION A FAÇON

Thèse soutenue le 17 décembre 2010

Par Mlle SCHUMACHER Aurélie

RESUME :

L'activité d'un façonnier, en France, est encadrée par un contexte réglementaire spécifique. Des Bonnes Pratiques de Fabrication au cahier des charges établi avec le client, les conditions de fabrication d'un médicament sont définies avec précision pour qu'il réponde aux exigences attendues de sécurité, de qualité et d'efficacité. Cependant, du fait des activités de l'entreprise, des changements interviennent régulièrement au niveau du processus de production. Pour prendre en compte ces modifications, les entreprises mettent en place un système de gestion des modifications encore appelé Change Control.

L'objectif de ce mémoire est d'expliquer le domaine d'application du Change Control sur un site de production pharmaceutique à façon. Ce travail dessine un état des lieux des exigences réglementaires qui s'appliquent à la gestion des modifications : les changements majeurs doivent être gérés selon un système formel qui permet d'évaluer les impacts de la modification et de définir un plan d'action pour garantir le maintien de la qualité du produit fini. Le système de gestion des modifications d'un façonnier spécialisé dans les formes liquides et pâteuses qui a la particularité d'être certifié ISO 9001 ET ISO 14001 illustre cette étude bibliographique et répond aux questions suivantes : Quels acteurs interviennent dans ce processus ? Quels sont les outils de gestion utilisés?

C'est dans ce contexte que s'inscrit la partie expérimentale de ce travail : L'analyse du système de maîtrise des changements a permis de mettre en évidence ses points forts et ses points faibles. Nous décrirons les solutions apportées afin d'améliorer la maîtrise des changements dans cette entreprise.

MOTS CLES : Change Control, gestion des modifications, maitrise des changements, sous-traitance, production, assurance qualité, industrie pharmaceutique

Directeurs de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
M. Igor CLAROT	MCU Groupe d'étude des Vecteurs Supramoléculaires du Médicament UMR 7565 Nancy Université – CNRS SRSMC Faculté de Pharmacie	**Expérimentale** ☒ **Bibliographique** ☒ **Thème** 3
M. Alain LAMBERT	Laboratoire Pharmatis	

Thèmes	**1 – Sciences fondamentales** **3 – Médicament** **5 - Biologie**	**2 – Hygiène/Environnement** **4 – Alimentation – Nutrition** **6 – Pratique professionnelle**