



**HAL**  
open science

# La qualification rétrospective d'une ligne de reconditionnement : réglementation et activités associées

Hugues Prévost

► **To cite this version:**

Hugues Prévost. La qualification rétrospective d'une ligne de reconditionnement : réglementation et activités associées. Sciences pharmaceutiques. 2017. hal-01932126

**HAL Id: hal-01932126**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932126>**

Submitted on 23 Nov 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.



## 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-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-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.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE DE LORRAINE**  
**2017**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**T H E S E**

Présentée et soutenue publiquement

le 16 juin 2017 sur un sujet dédié à :

**La qualification rétrospective d'une ligne de reconditionnement :  
réglementation et activités associées**

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par

**Hugues Prevost**

Né

11/10/1992

**Membres du Jury**

Président :

M. Bertrand RIHN - Professeur des universités

Juges :

M. Jean-Michel SIMON - Professeur des universités

M. Bruno CHAUMET - Pharmacien Responsable Qualité Sanofi

M. Damien SAUSSOL - Pharmacien Qualité

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2016-2017**

**DOYEN**

Francine PAULUS

**Vice-Doyen**

Béatrice FAIVRE

**Directeur des Etudes**

Virginie PICHON

**Conseil de la Pédagogie**

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

**Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier**

Président, Béatrice DEMORE

**Commission Prospective Facultaire**

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

**Commission de la Recherche**

Président, Raphaël DUVAL

**Responsable de la filière Officine**

**Responsables de la filière Industrie**

**Responsable de la filière Hôpital**

**Responsable Pharma Plus ENSIC**

**Responsable Pharma Plus ENSAIA**

**Responsable Pharma Plus ENSGSI**

**Responsable de la Communication**

**Responsable de la Cellule de Formation Continue  
et individuelle**

**Responsable de la Commission d'agrément  
des maîtres de stage**

**Responsable ERASMUS**

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

Igor CLAROT

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Béatrice FAIVRE

Mihayl VARBANOV

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Alain MARSURA ✕

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Janine SCHWARTZBROD  
Louis SCHWARTZBROD

Françoise HINZELIN  
Francine KEDZIEREWICZ  
Marie-Hélène LIVERTOUX  
Bernard MIGNOT  
Jean-Louis MONAL  
Blandine MOREAU  
Dominique NOTTER  
Christine PERDICAKIS  
Marie-France POCHON  
Anne ROVEL  
Gabriel TROCKLE  
Maria WELLMAN-ROUSSEAU  
Colette ZINUTTI

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
Annie PAVIS

**ENSEIGNANTS**

Section  
CNU\*

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT ☾	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Alexandre HARLE ☾	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

Section  
CNU\*

**ENSEIGNANTS (suite)**

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Marianne PARENT ♣	85	Pharmacie galénique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET ♣	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire

**PROFESSEUR ASSOCIE**

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

**PROFESSEUR AGREGÉ**

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

✧ *En attente de nomination*

*\*Disciplines du Conseil National des Universités :*

*80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

*81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

*82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

*85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

*86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

*87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

*11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes*

# SERMENT DES APOTHICAIRES



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

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

**Ɖ'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.**

**Ɖe 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

A mon Président de jury,

Monsieur Bertrand RIHN, Professeur des Universités, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde considération.

A mon Directeur de thèse,

Monsieur Jean-Michel SIMON, Professeur des Universités, pour m'avoir fait l'honneur d'avoir bien voulu diriger ma thèse malgré la distance. Veuillez trouver ici l'expression de tout mon respect et de ma profonde reconnaissance.

A mes juges,

Monsieur Bruno CHAUMET, Pharmacien responsable Qualité chez Sanofi, pour son accueil, sa disponibilité, la confiance qu'il m'a accordée durant mon apprentissage et la sympathie d'avoir bien voulu siéger dans mon jury de thèse. Je vous adresse ici toute ma gratitude et mes remerciements les plus sincères.

Monsieur Damien SAUSSOL, Pharmacien Qualité, qui s'est intéressé à mon travail et qui a accepté de prendre part au jury de ma soutenance.

Je tiens également à remercier toute ma famille et mes amis qui ont su me soutenir et m'encourager tout au long mes études.

# Sommaire

<b><u>Introduction</u></b> .....	<b>14</b>
<b>I. LA QUALIFICATION ET LA VALIDATION DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE</b> .....	<b>15</b>
<b>A. Le management de la qualité</b> .....	<b>16</b>
1. Introduction au management de la qualité.....	16
2. La Qualité dans l'industrie pharmaceutique.....	20
<b>B. La validation et la qualification</b> .....	<b>23</b>
1. La validation.....	24
a. La validation traditionnelle.....	25
b. La vérification en continu.....	26
c. L'approche hybride.....	26
d. La validation simultanée.....	26
e. La validation rétrospective.....	27
2. La qualification.....	28
a. Les spécifications utilisateur (URS).....	29
b. La qualification de conception (QC).....	30
c. <i>Factory Acceptance Test (FAT)</i> et <i>Site Acceptance Test (SAT)</i> .....	30
d. La qualification d'installation (QI).....	31
e. La qualification opérationnelle (QO).....	33
f. La qualification de performance (QP).....	35
<b>II. La qualification rétrospective d'une ligne de reconditionnement implantée sur un site de distribution</b> .....	<b>36</b>
<b>A. Les opérations de reconditionnement</b> .....	<b>37</b>
1. Les exigences générales.....	38
2. Le reconditionnement de routine.....	39
3. Le reconditionnement ponctuel.....	39
<b>B. Les opérations de reconditionnement sur un site de distribution</b> .....	<b>40</b>
1. Généralités.....	40
2. Documentation.....	42
a. Logbook.....	43
b. Dossier de lot.....	43
3. Certification de lot.....	44

<b>C. Description de la ligne de reconditionnement.....</b>	<b>46</b>
1. La vigneteuse.....	46
2. La banderoleuse .....	49
3. Le système applicatif – logiciel .....	51
<b>D. Application de la Qualification rétrospective à la ligne de reconditionnement..</b>	<b>53</b>
1. Le plan de validation .....	53
a. Le contexte et l’objectif .....	53
b. Déploiement du projet .....	54
c. Stratégie de tests.....	64
d. Stratégie de déploiement.....	66
<b>E. Le protocole de QI (Laboratoire Sanofi, 2016) .....</b>	<b>70</b>
<b>F. Les protocoles de QO (Laboratoire Sanofi, 2016) .....</b>	<b>74</b>
<b>G. Le protocole de QP (Laboratoire Sanofi, 2016).....</b>	<b>87</b>
<b><u>Conclusion</u>.....</b>	<b>92</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>93</b>

## Table des figures

Figure 1 : Procédé de gestion de risques qualité selon l'ICH Q9 .....	18
Figure 2 : Système Qualité Pharmaceutique Selon l'ICH Q10 .....	19
Figure 3 : Schéma présentant l'intégration des BPF dans le PQS .....	21
Figure 4 : Cycle en V de la qualification d'équipement (Wautelet, 2010).....	28
Figure 5 : Schéma éclaté de la vigneteuse .....	48
Figure 6 : Organisation fonctionnelle de la banderoleuse .....	49
Figure 7 : Schéma des fonctions principales de la banderoleuse .....	50
Figure 8 : Schéma du système applicatif .....	51
Figure 9 : Récapitulatif des étapes de la qualification .....	91

## Table des Tableaux

Tableau 1 : Présentation des fonctions principales de la banderoleuse.....	50
Tableau 2 : Présentation des différents rôles dans la qualification.....	55
Tableau 3 : Présentation des responsabilités .....	55
Tableau 4 : description du degré de criticité .....	58
Tableau 5 : Typologie de validation en fonction de la criticité .....	58
Tableau 6 : Synthèse de l'analyse de risques de la ligne de reconditionnement.....	61
Tableau 7 : Présentation de la stratégie de tests .....	65
Tableau 8 : Présentation des tests de conception .....	67
Tableau 9 : Présentation des tests des fonctions à vérifier .....	68
Tableau 10 : Présentation des tests d'exploitation .....	69
Tableau 11 : Présentation des autres tests.....	69
Tableau 12 : Tests de QI de la vigneteuse .....	71
Tableau 13 : Tests de QI de la banderoleuse .....	73
Tableau 14 : Les 13 tests de QO de la vigneteuse .....	75
Tableau 15 : Résumé des 2 tests de QO de la banderoleuse.....	86
Tableau 16 : Présentation de la criticité des défauts de la QP .....	89
Tableau 17 : Présentation du NQA en fonction de la criticité .....	89
Tableau 18 : Critère d'acceptation selon la norme ISO 2859 .....	90

## Liste des abréviations

AC : Article de conditionnement  
AMDEC : Analyse des Modes de Défaillances de leur Effet et de leur Criticité  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé  
AQ : Assurance Qualité  
ATAREX : Atelier de Reconditionnement Export  
BPC : Bonnes Pratiques Cliniques  
BPDG : Bonnes Pratiques de Distribution en Gros  
BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication  
BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire  
C : Critique  
CAPA : Corrective Action, Preventive Action  
CFR : Code of Federal Regulation  
CIP : Code Identifiant de Présentation  
CMA : Critical Material Attribut  
CPP : Critical Process Parameter  
CQA : Critical Quality Attribut  
CSP : Code de la Santé Publique  
DOE : Dossier des Ouvrages Exécutés  
FAT : Factory Acceptance Test  
FDA : Food and Drug Administration  
F0/D0 : Base de données de la WOLKE  
F1/D1 : Base de données du MTS  
F2/D2 : Base de données du GTS  
GMP : Good Manufacturing Practices  
GTS : Global Tracking System  
HSE : Hygiène Sécurité Environnement  
ICH : International Conference on Harmonisation  
Immo : Immobilisation  
ISO : International Standart Organisation  
M : Majeur  
m : mineur  
MO : Mode Opérateur

MTS : Master Tracking System  
NA : Non Applicable  
NQA : Niveau de Qualité Acceptable  
OF : Ordre de Fabrication  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
PDV : Plan Directeur de Validation  
PG : Procédure Générale  
PQS : Pharmaceutical Quality System  
QbD : Quality by Design  
QC : Qualification de Conception  
QI : Qualification d'Installation  
QO : Qualification Opérationnelle  
QP : Qualification de Performance  
QRM : Quality Risk Management  
QTPP : Quality Target Product Profil  
SAT : Site Acceptance Test  
SOP : Standart Operating Procedure  
SST : Sauveteur Secouriste du Travail  
TOR : Time Out of Refrigeration  
UE : Union Européenne  
UM : Unité de Manutention  
URS : User Requirement Specification

# **Introduction**

Dans l'industrie pharmaceutique, la mise sur le marché d'un produit de haute qualité nécessite une maîtrise parfaite des différentes étapes de la vie d'un médicament.

La qualité d'un produit regroupe ses facteurs intrinsèques, physico-chimiques et microbiologiques, mais également extrinsèques tels que le conditionnement ou les conditions de stockage et de distribution.

Il existe pour chaque étape, de la fabrication à la distribution, de nombreux contrôles en cours de production ainsi que des analyses sur le produit fini permettant de vérifier que les critères qualitatifs d'un produit ont été respectés. L'ensemble de ces données prouve a posteriori la conformité du produit. La validation et la qualification sont des pratiques démontrant par une série de tests que les procédés de production, de stockage ou de distribution permettront d'assurer au produit un haut degré de qualité.

La validation et la qualification sont devenues incontournables lors de la mise en place d'un nouveau procédé ou lors d'une modification impactant fortement le procédé déjà établi. La validation démontre la robustesse du procédé avant sa mise en place alors que la qualification, également appelée validation d'équipement, prouve la fiabilité d'un équipement à délivrer un résultat conforme. Ces deux pratiques sont étroitement liées et les équipements utilisés dans un procédé doivent être qualifiés avant que celui-ci ne soit validé.

Après avoir défini le management de la qualité dans l'industrie pharmaceutique, les différents types de validation et l'intégralité de la démarche de qualification seront détaillés dans un contexte réglementaire.

Une seconde partie définira le reconditionnement sur un site de distribution et illustrera une qualification rétrospective associée à une ligne de reconditionnement présente sur un site de distribution.



# **I. LA QUALIFICATION ET LA VALIDATION DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE**

# A. Le management de la qualité

## 1. Introduction au management de la qualité

La qualité est omniprésente dans l'industrie afin de répondre au mieux aux besoins et à la demande des consommateurs. Elle découle d'une notion clé du *taylorisme* établie à la fin des années 1880 par l'ingénieur américain Frederick Winslow Taylor, préconisant « la meilleure façon de produire » (*the one best way*).

Aujourd'hui, la notion de qualité est vaste, elle est définie suivant différents points de vue dans des normes telles que les ICH (International Conference of Harmonisation) ou l'ISO (International Standard Organisation).

- Définition selon la norme ISO 9000 : « la qualité est l'aptitude d'un produit ou d'un service à satisfaire les exigences spécifiées ». (ISO, 2015)

La norme ISO 9000 s'oriente vers deux axes principaux pour définir la qualité. L'un vers le produit fabriqué et l'autre vers l'organisation et le management. Cette norme permet de garantir que les exigences qualité sont respectées à tous les stades de la fabrication du médicament. Elle garantit également que le management s'organise autour d'une politique qualité clairement définie.

- Définition selon l'ICH Q8 (ICH Harmonised Tripartite Guideline, 2009) : Cette norme définit une approche du développement pharmaceutique qui intègre la notion de qualité par la conception ou *quality by design* (QbD). La démarche QbD repose sur une compréhension et une connaissance du produit et du procédé permettant de définir les « attributs qualité produit » et l'influence du procédé sur ces attributs. Elle est fondée sur une assise scientifique et sur la gestion du risque qualité.
  - En premier lieu, le « profil qualité cible du produit » (Quality Target Product Profile – QTPP) est établi. Il correspond au résumé des caractéristiques « qualité » du médicament assurant, si elles sont atteintes, le niveau de qualité requis.
  - Les « attributs qualité critiques » (Critical Quality Attributes – CQA) sont ensuite définis. Ils correspondent aux caractéristiques physiques, chimiques ou microbiologiques (issues des QTPP) qui doivent demeurer dans un intervalle pour assurer le niveau de qualité requis.
  - Parallèlement, les « attributs matière critiques » (Critical Material Attributes – CMA) sont identifiés. Ce sont les paramètres liés aux matières utilisées (principe actif,

excipient, matière première) dont la variabilité a une influence directe sur un CQA ou un impact sur le QTPP.

- Pour terminer, les « paramètres procédé critiques » (Critical Process Parameters – CPP) sont identifiés. Ce sont tous les paramètres du procédé dont la variabilité a une influence directe sur un CQA ou un impact sur le QTPP.

Le QbD permet de connaître l'influence du procédé (CPP) et de la matière (CMA) sur les caractéristiques physiques, chimiques et microbiologiques (CQA) permettant d'atteindre le profil qualité désiré du produit fini (QTPP). L'ensemble de ces connaissances permet l'élaboration d'un espace de conception (design space). C'est un espace à l'intérieur duquel chaque paramètre peut varier en préservant la qualité, l'innocuité et la sécurité du médicament. (Roché, 2011)

- Définition selon l'ICH Q9 (ICH Harmonised Tripartite Guideline, 2005) : La qualité est « l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à un produit, un système ou un processus à satisfaire des exigences ». Cette norme introduit la notion de gestion du risque qualité ou *quality risks management* (QRM) qui se définit comme un processus systématique pour l'évaluation, la maîtrise, la communication et la révision des risques sur la qualité du médicament tout au long de son cycle de vie.

Une démarche QRM se décompose en trois parties ; l'évaluation du risque, la maîtrise du risque et le revue du risque.

L'évaluation du risque permet d'identifier le risque à l'aide des données de développement, de l'expérience de chacun puis d'analyser ce risque grâce à des outils spécifiques (AMDEC,...) afin de pouvoir l'estimer. Une fois estimé, des moyens sont mis en place pour le maîtriser (réduction de criticité à un niveau acceptable). Un risque peut évoluer suite à l'identification de défaillances (déviation, réclamations), suite à la mise en place de nouvelles réglementations ou suite à l'innovation technologique. La politique de gestion du risque est donc un processus dynamique qu'il faut revoir périodiquement.

Le schéma de la démarche QRM est présenté ci-dessous (figure 1).

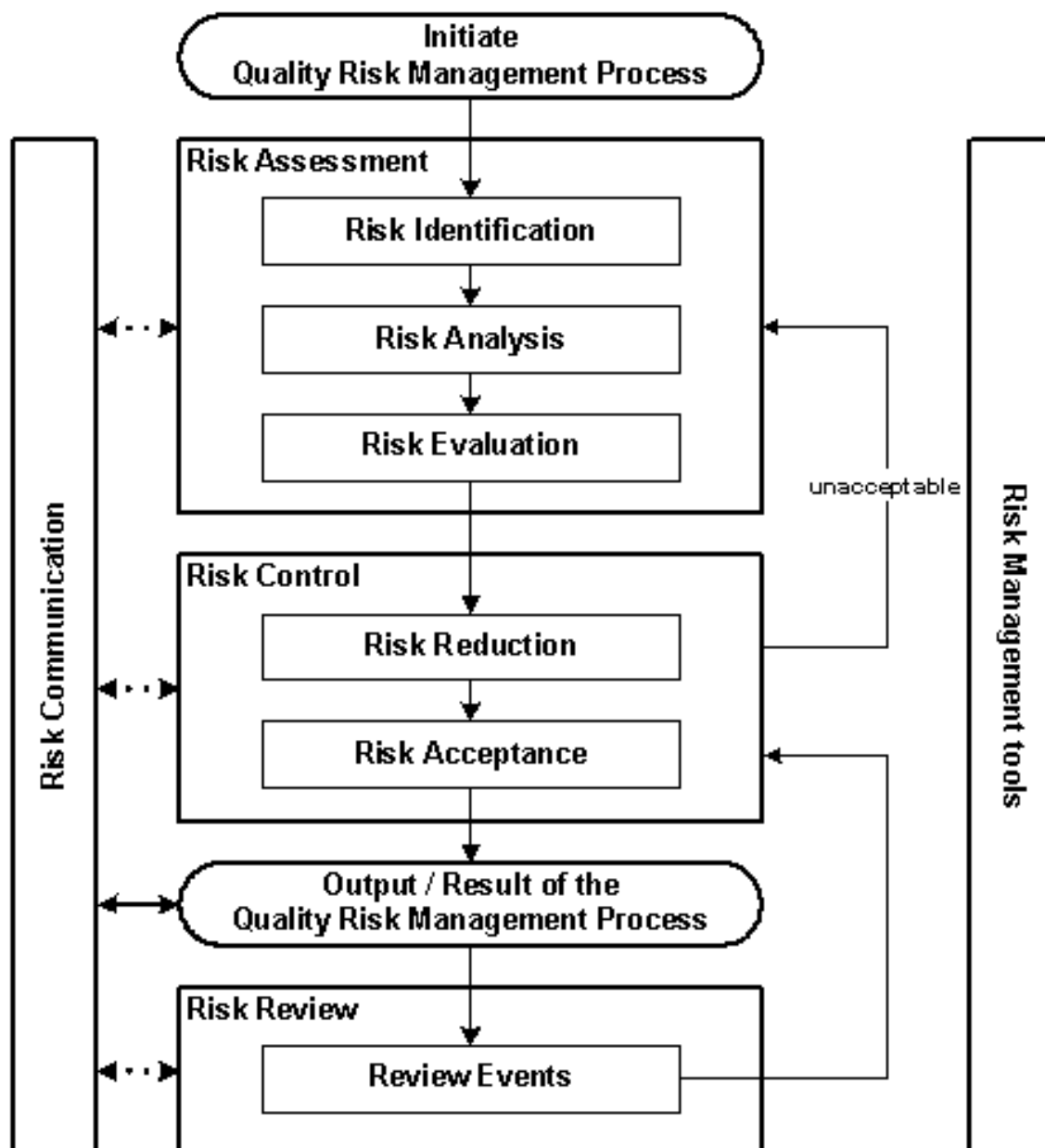
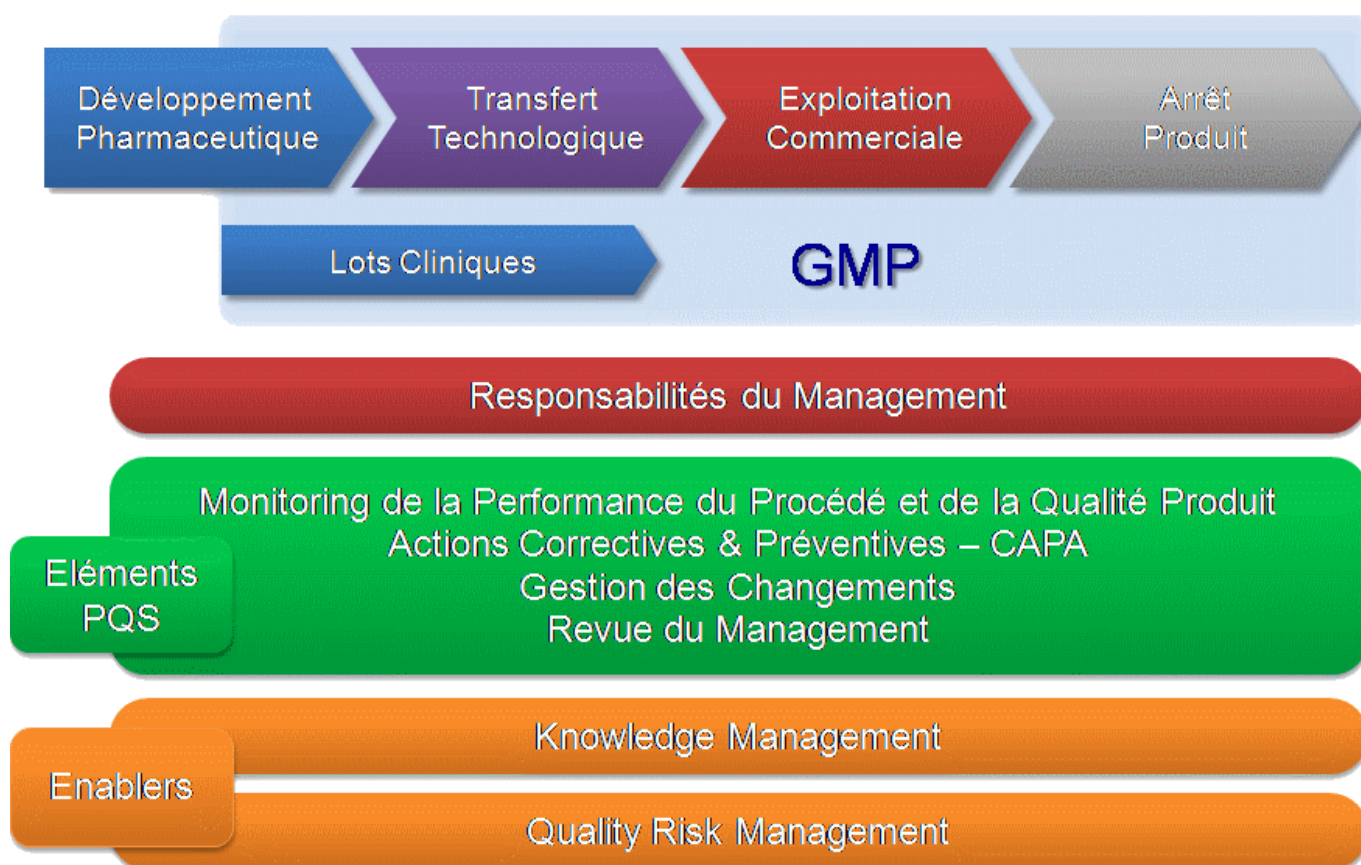


Figure 1 : Procédé de gestion de risques qualité selon l'ICH Q9 (ICH Harmonised Tripartite Guideline, 2005)

- Définition selon l'ICH Q10 (ICH Harmonised Tripartite Guideline, 2008) : Cette norme définit le système de management de la qualité pharmaceutique ou *pharmaceutical quality system* (PQS). Elle correspond à un modèle harmonisé d'un système qualité fondé sur les recommandations de la série de normes ISO 9000, qui vient compléter ou améliorer les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

L'objectif de cette norme est d'établir, d'adapter et de maintenir un système qualité tout au long du cycle de vie du produit. Le PQS inclut un système de contrôle de la performance des procédés et de la qualité produit, un système de maîtrise du changement ainsi qu'un système permettant d'identifier et de mettre en place les actions nécessaires à l'obtention de la qualité requise (actions préventives et actions correctives - CAPA).

Le PQS est résumé par le schéma ci-dessous (figure 2).



**Figure 2 : Système Qualité Pharmaceutique Selon l'ICH Q10 (ICH Harmonised Tripartite Guideline, 2008)**

Le Système Qualité Pharmaceutique sert à organiser et structurer la démarche qualité de l'entreprise en utilisant des outils, reposant sur une approche scientifique, (maîtrise des changements, contrôle de la performance des procédés, CAPA...) ce sont des moyens assurant la conformité GMP tout au long du cycle de vie du médicament.

Il est de la responsabilité du service Qualité de l'entreprise de le mettre en place, de s'assurer qu'il est correctement appliqué et de le faire évoluer pour s'adapter aux besoins des clients ou des nouvelles réglementations.

## 2. La Qualité dans l'industrie pharmaceutique

Le système qualité définit la politique qualité de l'entreprise ayant pour but de garantir l'efficacité, l'innocuité et la sécurité du médicament. Il est encadré par un certain nombre de textes normatifs parmi lesquels on peut citer :

- Le code de la santé publique (CSP)
- Les bonnes pratiques de laboratoires (BPL) : au niveau des essais précliniques
- Les bonnes pratiques cliniques (BPC) : au niveau des essais cliniques
- Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) : au niveau de la production pharmaceutique
- Les bonnes pratiques de distribution en gros (BPDG) : au niveau de la distribution
- Les analogues européens des bonnes pratiques (GxP)
- Les analogues américains édités par la FDA (21CFR)

Les BPF correspondent à la partie du management de la qualité assurant que les produits sont constamment fabriqués et contrôlés, selon des standards qualité appropriés à leur utilisation.

La qualité ne peut pas être assurée par les tests effectués sur les échantillons issus d'un lot de produit mais elle doit être conçue tout au long du procédé de fabrication.

Durant toutes les étapes du procédé de fabrication, les BPF ont pour objectif de minimiser les risques impliqués dans la production ne pouvant pas être éliminés par les tests sur le produit fini. (Rudolph & Sepelyak, 2003)

Les BPF sont une partie intégrale du système qualité pharmaceutique (PQS) car elles définissent la qualité « opérationnelle ». Le management de la qualité et le contrôle qualité font également partis du PQS. (Figure 3)

Le système qualité pharmaceutique (PQS) correspond à la politique qualité générale de l'entreprise. Cette politique est mise en application au travers du concept de « management de la qualité ». Les BPF sont l'interprétation au niveau du terrain de la politique qualité générale, elles décrivent les points clés permettant d'assurer la qualité du produit fini. (Figure 3)

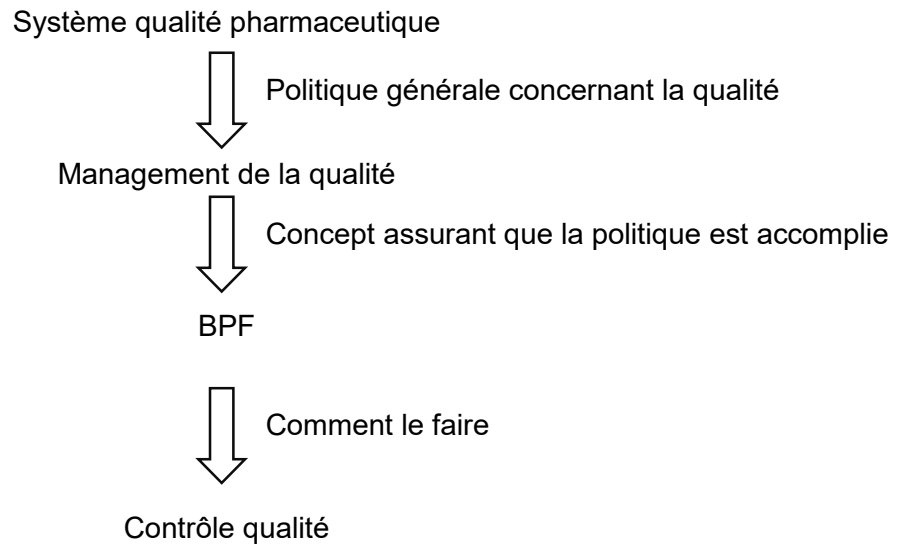


Figure 3 : Schéma présentant l'intégration des BPF dans le PQS

Le système qualité pharmaceutique est un engagement à la qualité par l'organisation :

- Au travers d'un programme qualité écrit : le manuel qualité
- Pour permettre une structure organisationnelle appropriée assurant la qualité et la sécurité du médicament
- Pour permettre au niveau de la fabrication de produire juste de la première fois : c'est-à-dire avoir les ressources suffisantes, un établissement, des équipements, une structure organisationnelle, du personnel et des formations adaptés.
- Pour permettre de gérer un programme d'amélioration continue incluant des évaluations internes et la mise en place d'actions correctives.

(Do, 2016)

Ainsi le PQS a pour objectif d'identifier et de comprendre les questions clés dans le management de la qualité, d'identifier et de comprendre les exigences spécifiques pour l'organisation (procédés, procédures, ressources) et enfin de développer des actions pour résoudre les problèmes rencontrés (CAPA).

Le management de la qualité couvre tous les sujets qui individuellement ou collectivement influencent la qualité du produit, il est donc de la responsabilité de tous les collaborateurs. Il regroupe la totalité des dispositions prises pour assurer que le produit est de la qualité requise pour son utilisation.

Ainsi, le système de management de la qualité se doit de répondre à certaines exigences (Do, 2016) :

- S'assurer que les produits sont correctement développés
- Identifier les responsabilités managériales
- Fournir des procédures standard opérationnelles (SOP) pour la production et le contrôle
- Définir les contrôles pour toutes les étapes de la production et du conditionnement
- S'assurer que le produit fini est correctement préparé et contrôlé avant libération
- S'assurer que le produit est libéré après vérification par une personne autorisée (différente de la production)
- S'assurer que le stockage et la distribution sont effectués dans des conditions viables pour les produits
- Organiser des auto-inspections

Les bases des Bonnes Pratiques de Fabrication sont fondées sur trois principes (Do, 2016) :

- Le management de la qualité : système assurant le contrôle et la cohérence des procédés de fabrication ainsi que leur validation
- Le contrôle qualité : qui permet de vérifier que les procédés et produits sont en accord avec les spécifications
- La documentation : écrire ce qu'on doit faire, faire ce qu'on a écrit et écrire ce qui est fait ; ce qui n'est pas écrit, n'est pas fait !

Afin de satisfaire aux principes de base des BPF, il est nécessaire de répondre à quelques exigences qui s'appliquent dans un environnement de production :

- chaque procédé doit être clairement défini, révisé périodiquement et toute activité explicitée dans des procédures écrites.
- l'entreprise doit également mettre à disposition les ressources appropriées (personnel, locaux, équipement, matériel) et le personnel doit être formé.
- une traçabilité est requise afin de pouvoir remonter jusqu'à l'origine de la matière première. Par conséquent, l'enregistrement et la documentation de chaque action sont nécessaires afin de créer une base de données exploitable en cas d'incident.
- il est obligatoire que la production et le contrôle qualité soient indépendants,
- il est indispensable de stocker et de distribuer les médicaments dans des conditions adaptées aux produits et de pouvoir gérer les rappels et les réclamations.
- il est important de valider les différentes étapes de la production d'un médicament et plus particulièrement celles qui sont critiques.



La validation des étapes critiques est nécessaire à cause de la variabilité dans la qualité des produits entrant et dans les performances de l'équipement. Elle permet de s'assurer que le procédé reste opérationnel avec les différentes variations qui peuvent être rencontrées.

La validation est un procédé de vérification et de documentation des variabilités de l'environnement de production.

Pour mener une validation, il est nécessaire d'avoir des connaissances suffisantes du procédé, des équipements et des produits impliqués afin de déterminer et de maîtriser les variabilités probables. Ceci dans le but d'obtenir un produit fini conforme aux spécifications dans toutes les situations.

La validation est également requise lors qu'il y a un changement dans le produit, l'équipement ou le procédé.

## **B. La validation et la qualification**

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) sont définies selon l'OMS comme étant : « un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché ». (World health Organisation , 1997)

La validation et la qualification sont des pratiques professionnelles obligatoires mises en place pour s'assurer de la maîtrise des procédés et des équipements ainsi que pour déterminer les variations associées.

Maîtriser entièrement un processus de fabrication permet de réduire et d'anticiper les erreurs, les déviations et les rejets entravant la production et générant des surcoûts. Maîtriser un processus assure également que les produits sortant, mis sur le marché répondent aux critères de qualité imposés par l'éthique de l'industrie pharmaceutique.

# 1. La validation

La validation peut se définir comme « une démonstration assurant, avec un grand degré de certitude et preuves à l'appui, qu'un procédé permettra d'atteindre les résultats escomptés, de façon uniforme et continue ». Dans la dernière version des GMP, cette définition a évolué introduisant la notion de maîtrise des variations tout au long de la vie du médicament : « le fabricant se doit de contrôler les aspects critiques des opérations qu'il met en œuvre au moyen d'un programme de qualification et de validation tout au long du cycle de vie du produit et du procédé » (European Commission, 2015).

Durant le procédé de validation, les données doivent être collectées et évaluées à partir de la conception (*design stage*) jusqu'à la production, pour établir des preuves scientifiques assurant que le procédé est capable de livrer constamment des produits de qualité spécifiée.

Le procédé de validation implique une série d'activités tout au long du cycle de vie du produit et du procédé. Un procédé de validation est réalisé suivant trois étapes :

- Etape 1 – Conception du procédé (*Process design*) : le procédé de fabrication est établi à cette étape ; il est fondé sur les connaissances acquises grâce au développement et aux *scale up activities*. Il est appliqué pour les nouveaux produits et nouveaux procédés ou lors d'un changement significatif sur le produit ou le procédé. A la fin de cette étape, un rapport sur le développement du procédé doit être rédigé et disponible.
- Etape 2 – Qualification du procédé (*Process qualification*) : durant cette étape, le *process design* est évalué pour déterminer si le procédé est capable d'être reproductible à l'échelle de la production commerciale. La qualification des équipements est réalisée au cours de cette étape et à la fin, un rapport doit être rédigé et disponible pour autoriser la mise en production.
- Etape 3 – Contrôle continu du procédé (*Continued process verification*) : l'assurance que le procédé reste sous contrôle en continu est acquise lors de la production en routine. Cette étape inclut un procédé initial de vérification (3A) pour les nouveaux produits ou lorsque peu de connaissances sont disponibles. Un procédé de vérification en continu (3B) est établi pour surveiller statistiquement la production de routine.

(U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, 2011)

Il existe plusieurs approches de validation d'un procédé : la validation traditionnelle, la vérification continue (tout au long du cycle de vie du médicament), l'approche hybride, la validation simultanée et la validation rétrospective.

Quel que soit le type de validation retenue, sa solidité doit être démontrée pour garantir la qualité du médicament.

### **a. La validation traditionnelle**

La validation traditionnelle (European Medicines Agency, 2017) est une méthode prospective, elle est effectuée avant la mise en place en routine du procédé de production ou de la modification de celui-ci. Les lots testés simulent une production en routine pour confirmer la reproductibilité.

Le nombre de lots utilisés doit être justifié par le fabricant, en se basant sur une analyse de risques pour prélever un nombre suffisant d'échantillons permettant d'établir une tendance et une gamme normale des variations afin d'obtenir des données pertinentes lors de l'évaluation. La détermination du nombre de lots doit être juste pour prouver que le procédé peut fabriquer en routine des médicaments de qualité. L'analyse de risque sert également à mettre en avant les paramètres critiques du procédé (CPP) et les caractéristiques qualitatives critiques (CQA).

Il est impératif de rédiger un protocole de validation, document définissant les éléments clés du système de validation :

- Une description du procédé,
- Les fonctions et responsabilités de chaque intervenant,
- Un résumé des CQA et des CPP à examiner,
- Un résumé des autres caractéristiques non critiques justifiant d'un examen ou d'une surveillance,
- La liste des équipements et installations à utiliser,
- La justification du plan d'échantillonnage.

## **b. La vérification en continu**

La vérification en continu (European Medicines Agency, 2017) est une méthode alternative à la validation traditionnelle. Elle s'applique aux procédés dans lesquels les produits sont continuellement surveillés et évalués assurant un niveau d'assurance qualité du produit élevé ; c'est à dire suivant une approche de qualité par la conception (QbD) décrit dans l'ICH Q8.

Les caractéristiques examinées dans l'approche QbD (CQA, CPP et autres non critiques justifiant d'un examen) doivent faire l'objet d'un contrôle scientifique explicite afin de vérifier le procédé.

## **c. L'approche hybride**

L'approche hybride (European Medicines Agency, 2017) correspond à une validation mélangeant à la fois la validation traditionnelle et la vérification en continu. Cette approche est utilisable à condition que les données et connaissances du procédé et du produit soient pertinentes et approfondies.

## **d. La validation simultanée**

La validation simultanée ou concomitante (European Commission, 2015) se déroule en même temps que la production en routine. Elle est utilisée uniquement à titre exceptionnel et doit être justifiée. Dans certains cas, le nombre de lots produits est limité et les données acquises sont donc insuffisantes pour achever la validation :

- Médicaments orphelins
- Lots produits pour des études cliniques
- Lots produits en petite quantité car faible demande du marché ou procédé complexe

Pour s'assurer que les produits mis sur le marché avant la validation complète du procédé sont conformes, les contrôles en cours de production et avant libération du lot doivent être renforcés. Ce processus de contrôle permet de garantir la qualité du lot en cours de production, mais ne garantit pas que la qualité soit reproductible inter lots. Il est indispensable de mettre en place ce processus de contrôle pour chaque lot.

Dans le cas où la validation n'est pas concluante, les lots ne seront plus distribués sur le marché avant que les corrections soient apportées et que la validation soit terminée.

## **e. La validation rétrospective**

La validation rétrospective (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, 2014) s'applique pour les procédés anciens bien établis. Ce type de validation se base sur une analyse des données historiques du procédé qui est présentée dans le plan directeur de validation.

Ces données doivent au minimum provenir des documents d'enregistrement, des documents de traçabilité et des différents documents concernant les produits tel que décrites dans les BPF « La source des données destinées à cette validation doit comporter au minimum les dossiers de lots de fabrication et de conditionnement, des cartes de contrôle des procédés, des cahiers de route concernant l'entretien, des registres des changements de personnel, des études de capacité du procédé, des données concernant le produit fini, y compris des analyses de tendances et les résultats de stabilité durant le stockage ».

Cette validation doit être utilisée seulement lorsqu'il existe un historique suffisant de produit et de lot fabriqués, pour démontrer que le procédé fabrique de manière constante et reproductible, un produit de qualité exigée, et quand :

- les paramètres critiques du procédé (CPP) et les attributs qualité produits (CQA) du procédé ont été identifiés et documentés
- des spécifications et contrôles en cours de fabrication appropriés ont été établis et documentés
- il n'existe pas un nombre excessif de déviations du procédé.

Les lots sélectionnés pour réaliser cette validation doivent impérativement être représentatifs de la production en routine (en incluant également les lots hors spécifications) afin de déterminer la cohérence du procédé. Les BPF recommandent l'examen de 10 à 30 lots consécutifs.

Ce type de validation tend à ne plus être utilisé car de nos jours, la validation et la qualification sont des méthodes indispensables à l'assurance qualité des produits et en constitue même la base. Il est donc impossible de mettre en place un nouveau procédé ou d'effectuer des modifications sans les valider.

## 2. La qualification

La qualification est une validation associée aux locaux, aux équipements ou aux utilités (matériel ou installation indispensable à l'environnement de production mais indépendant des équipements de production, exemple : système de ventilation, système de gestion de la température, système purification et d'acheminement de l'eau...). C'est une étape indispensable dans un processus de validation car elle constitue une preuve documentée que les équipements, les locaux ou les utilités inclus dans ce processus sont dignes de confiance, c'est-à-dire qu'ils sont capables de produire un résultat juste et reproductible.

La qualification est « l'action de prouver et de documenter qu'un équipement ou ses systèmes auxiliaires sont installés convenablement, travaillent correctement et conduisent réellement aux résultats attendus. Elle fait partie de la validation, mais les étapes de qualification à elles seules ne constituent pas une validation de procédé » d'après la définition des BPF (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, 2014).

La qualification a pour objectif de simuler les conditions réelles d'utilisation, incluant le *worst case* (le pire cas) afin d'établir les limites supérieures et inférieures des différentes fonctionnalités testées. Elle repose sur les caractéristiques techniques, sur l'installation et sur le fonctionnement de chaque composant de l'équipement.

La qualification est une démarche organisée, constituée d'une succession logique d'étapes s'inspirant du cycle en V de la gestion de projet (figure 4).

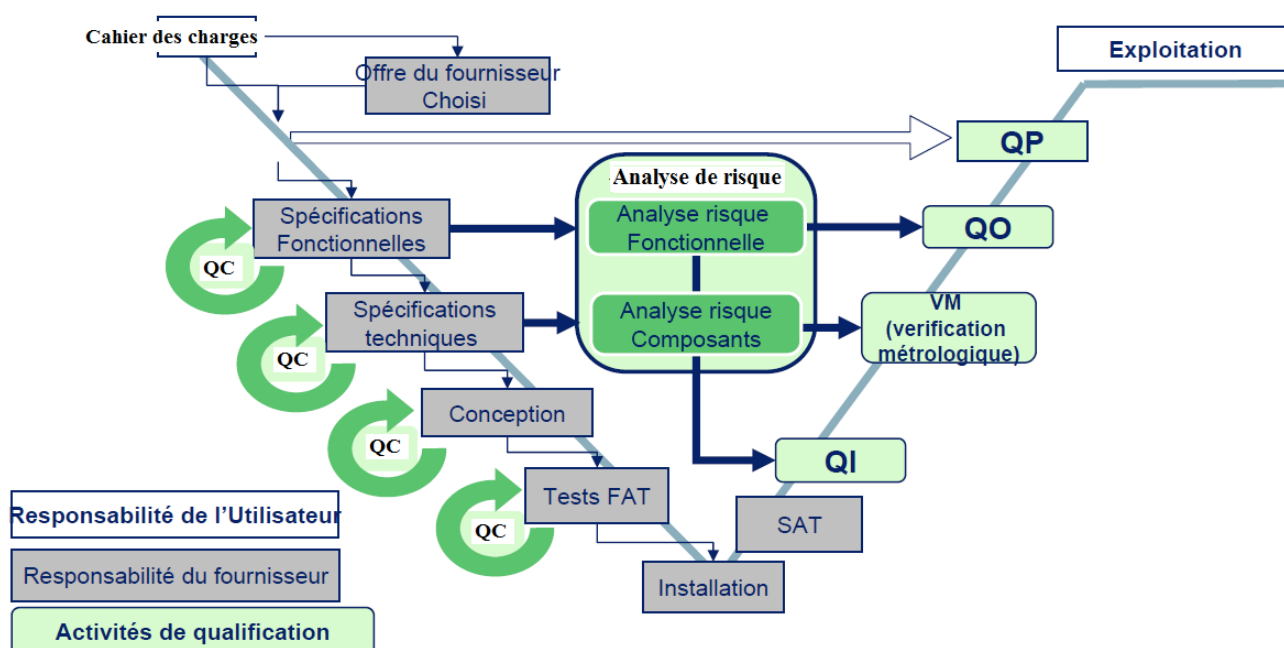


Figure 4 : Cycle en V de la qualification d'équipement (Wautelet, 2010)

Les différentes étapes doivent couvrir l'ensemble des phases à partir du besoin initial exprimé par les spécifications utilisateur (URS : *User Requirements Specification*) jusqu'à la mise en exploitation de l'équipement. Toutes ces étapes sont décrites dans le plan de validation ou plan directeur de validation (PDV) qui regroupe les éléments principaux du programme de qualification. D'après les BPF, le PDV doit au minimum contenir les informations suivantes (ANSM, 2014) :

- La politique de qualification
- La structure organisationnelle incluant des rôles et des responsabilités pour les activités de qualification
- Le récapitulatif des installations, des équipements, des systèmes et des procédés sur site
- Le contrôle des changements et la gestion des déviations pour le processus de qualification
- Les recommandations sur le développement des critères d'acceptation
- La référence à des documents existants
- La stratégie de qualification, y compris la requalification, le cas échéant

La qualification doit être abordée par une approche de management du risque pour mettre en évidence les points critiques de l'équipement, du local ou de l'utilité afin de les maîtriser ou les surveiller.

### **a. Les spécifications utilisateur (URS)**

L'établissement des spécifications utilisateur est la première étape nécessaire au développement d'un équipement, d'un système ou d'une installation. C'est la traduction des besoins utilisateur en une documentation approuvée. Ces spécifications doivent être conformes aux BPF pour délivrer un équipement permettant de produire un résultat de bonne qualité.

Elles intègrent donc les éléments essentiels relatifs à la qualité et doivent être exprimées dans le but de réduire les risques BPF à un seuil acceptable.

Les URS servent de fil conducteur tout au long du processus de qualification. Elles sont émises par l'entreprise pharmaceutique et elles sont analysées par le fournisseur afin d'établir les spécifications fonctionnelles et les spécifications techniques.

## **b. La qualification de conception (QC)**

La deuxième étape d'une démarche de qualification est la qualification de conception (QC). Elle permet de démontrer et de documenter la conformité aux BPF de l'équipement, du système ou de l'installation. Elle permet également de vérifier que les exigences émises dans les URS sont satisfaites.

Définition de la QC selon l'annexe 15 de BPF : « Vérification documentée attestant que la conception proposée pour les installations, les systèmes et l'équipement convient pour l'objectif visé. » (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, 2014).

## **c. *Factory Acceptance Test (FAT)* et *Site Acceptance Test (SAT)***

Le *factory acceptance test (FAT)* est un test réalisé chez le fournisseur avant la livraison de l'équipement et le *site acceptance test* est un test réalisé sur le site après livraison.

Le FAT permet de certifier que l'équipement est conforme aux URS avant livraison, c'est un test complémentaire de QC. Certains équipements de production sont volumineux et ne peuvent pas être transportés d'une seule pièce, il faut donc les démonter pour le transport et les remonter sur le site.

Le SAT complète le FAT et a pour objectif de certifier que le transport et le montage sur site n'ont pas affecté l'équipement et qu'il satisfait toujours aux URS. (European Commission, 2015)



## **d. La qualification d'installation (QI)**

La qualification d'installation (QI) vérifie, suivant un protocole, que les équipements, installations ou les systèmes sont correctement conçus et installés, en accord avec la QC et que les outils, les sous-systèmes et les installations annexes sont présentes et connectées suivant les instructions détaillées dans les spécifications techniques.

La QI est également réalisée après une modification majeure ou après un déplacement. Les tests de QI vérifient les attributs statiques des équipements, des installations ou des systèmes. Elle est définie dans l'annexe 15 des BPF comme étant une « vérification documentée attestant que les installations, les systèmes et les équipements, tels qu'ils sont installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant » (European Commission, 2015).

En fonction du cadre du projet, la documentation nécessaire à la QI devra contenir certaines des informations suivantes :

- L'objectif de la QI :

L'objectif est de confirmer et de documenter que l'équipement, l'utilité installée ou le système mis en place est en accord avec les critères de conception prédéterminés.

- Une description de l'équipement, de l'installation ou du système :

Il faut inclure une description de l'équipement, de l'utilité ou du système ainsi que leurs exigences respectives d'installation. Si nécessaire, la QI devra aussi inclure les conditions environnementales et toutes les mesures qui doivent être prises en compte pour protéger l'équipement, l'utilité ou le système.

- Les identificateurs :

Il faut indiquer tous les noms, les numéros, les synonymes et les étiquettes utilisés pour identifier l'équipement, l'utilité ou le système.

- Les documents techniques :

Il faut prouver que le manuel d'utilisateur, les instructions opérationnelles ou le programme de contrôle du processus ainsi que tout autre document de support technique, de réglage, d'intervention ou de maintenance sont en place et savoir où ils sont situés.

- Les instruments de calibration :

Tous les équipements analytiques ou de support utilisés pour la qualification et les instruments de contrôle qui ont un impact sur la qualité du produit doivent être calibrés et inclus dans un programme de calibration. La calibration doit obligatoirement être terminée avant le démarrage de la QO.

- Les procédures spéciales :

Il faut attester que les procédures spéciales, tels que la passivation (traitement qui rend un métal oxydable passif) ou le nettoyage sont réalisées.

- Les schémas d'ingénierie :

Il faut s'assurer que tous les schémas sont finalisés (schémas électriques, schéma de montage...).

- Les tests de QI :

Il faut que les méthodes d'exécution du protocole et de l'enregistrement des résultats soient décrites.

Les tests de QI doivent confirmer que tous les items sont installés en concordance avec les exigences prédéfinies. Toutes les connexions informatiques à un réseau ainsi que le système de gestion des données doivent être vérifiés.

- Une conclusion :

La documentation de la QI doit inclure une conclusion des résultats de la QI. Les différents participants aux tests doivent la signer et le service Qualité doit l'approuver.

Il faut également statuer sur les déviations rencontrées lors de l'exécution du protocole et les expliquer et des actions correctives et préventives (CAPA) appropriées doivent être mise en place.

## e. La qualification opérationnelle (QO)

La qualification opérationnelle (QO) débute une fois la QI terminée et approuvée, excepté dans certaines situations qui doivent être justifiées. Lorsque la QI et la QO sont combinées, les tests correspondants à la QI sont réalisés en premier, avant ceux concernant la QO.

La QO démontre, en suivant un protocole que les équipements, les utilités et les systèmes fonctionnent de la manière attendue, sous des conditions établies au regard des critères d'acceptation prédéfinis. Elle est définie dans l'annexe 15 des BPF comme étant une « vérification documentée attestant que les installations, les systèmes et les équipements, tels qu'ils sont installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu dans les gammes de fonctionnement escomptées » (European Commission, 2015).

Le protocole de QO doit couvrir les fonctions de l'équipement, de l'utilité ou du système qui n'impactent pas directement les produits ainsi que les fonctions critiques qui impactent directement le produit. Par exemple :

- Les performances (vitesse, pression, température)
- Les outils de surveillance de la vitesse, les gauges de pression, les thermomètres
- Les arrêts d'urgence et les alarmes
- Les coupures d'alimentation et leur reprise

La QO vérifie les attributs dynamiques des équipements, des utilités et des systèmes. Elle permet également de s'assurer que les procédures de maintenance, de nettoyage et de formation sont finalisées.

En fonction du cadre du projet, la documentation nécessaire à la QO devra contenir certaines des informations suivantes :

- La référence à la QI :

Il faut inclure une description de l'équipement, de l'utilité ou du système ainsi que leurs exigences respectives opérationnelles. Si nécessaire, la QO devra aussi inclure les conditions environnementales dans lesquelles l'équipement, l'utilité ou le système opérera.

- Les procédures standard opérationnelles (SOP - *Standart operating procedure*) :  
Il faut lister toutes les SOP qui s'appliquent aux équipements, aux utilités ou aux systèmes ainsi que les instructions opérationnelles et de nettoyage. Les SOP approuvées en lien avec la qualification doivent être disponibles et constituent la base pour l'exécution de la QO. Certaines SOP peuvent être affinées et ajustées pendant la QO.
  
- La maintenance préventive :  
Tout nouvel équipement, utilité ou système doit être intégré dans un programme de maintenance préventive.
  
- Les tests de QO des paramètres critiques :  
La QO doit inclure des tests développés à partir des connaissances du procédé permettant de garantir le bon fonctionnement de l'équipement, de l'utilité ou du système. Parmi ces tests, certains doivent permettre de confirmer les limites extrêmes et d'autres doivent être réalisés en condition *worst case* (le pire cas). Cette étape doit également vérifier tous les paramètres critiques d'un équipement et leurs procédures de contrôle respectives.
  
- Une conclusion :  
Le rapport de QO doit inclure une conclusion des résultats de la QO signée par les différents acteurs des tests et approuvée par l'assurance qualité. Toutes les déviations rencontrées pendant la QO doivent y être renseignées, expliquées et évaluées pour déterminer l'impact sur la QP. Des CAPA doivent être mises en place afin de les maîtriser.

## **f. La qualification de performance (QP)**

La qualification de performance est la dernière étape du processus de qualification, elle constitue une vérification qui permet de prouver qu'un équipement, une utilité ou un système peut livrer un produit de qualité, de façon constante et reproductible dans les conditions opérationnelles, comme définies dans les URS.

La QP est réalisée dans des conditions mimant la réalité, en utilisant des produits ayant le même comportement que le produit destiné à être utilisé par l'équipement, l'utilité ou le système (produit factice, placebo, substituts qualifiés). Les conditions extrêmes doivent également être prises en considération à cette étape pour démontrer la robustesse du procédé (ex : température, pression, charge...).

Selon l'annexe 15 des BPF, la QP est définie comme étant la « Vérification documentée attestant que les systèmes et l'équipement sont capables de fonctionner efficacement et de manière reproductible d'après la méthode du procédé approuvée et les spécifications du produit » (European Commission, 2015).

Le protocole de QP doit inclure les informations concernant les paramètres critiques, les critères d'acceptation, les intervalles de tolérance et les méthodes pour effectuer les tests concernant ces points critiques.

La QP doit être terminée et approuvée avant toute utilisation en production. Dans certains cas, il est possible de passer en production avant la fin de la QP à condition que ce soit justifié ou approuvé par la qualité (ex : si la QP dure plusieurs mois).

Un rapport de QP, résumant les résultats des tests, signé par les acteurs et approuvé par l'assurance qualité permet de statuer sur la performance de l'équipement, de l'utilité ou du système afin de délivrer une autorisation officielle d'utilisation.

## **II. La qualification rétrospective d'une ligne de reconditionnement implantée sur un site de distribution**

## A. Les opérations de reconditionnement

Une des activités pharmaceutiques de fabrication est le reconditionnement des lots de produits dans le but de les distribuer au détail, pour répondre à des besoins spécifiques d'approvisionnement, souvent en petite quantité.

Les risques identifiés lors d'un reconditionnement concernent plus particulièrement la maîtrise des contaminations et la nécessité d'assurer une maîtrise de la chaîne d'approvisionnement en amont et en aval de l'opération de reconditionnement en termes de qualité et de traçabilité, notamment lors de la distribution. (ANSM, 2013)

Le reconditionnement n'est pas défini de manière explicite dans les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ni dans la Code de la santé Publique (CSP). Cependant, la notion de reconditionnement est citée dans l'article L.5138-2 du CSP dans la définition de la distribution des matières premières : « On entend par distribution d'une matière première à usage pharmaceutique les activités d'achat, de vente, de reconditionnement, de réétiquetage et de stockage ». L'activité de distribution inclut le reconditionnement. (CSP, 2012)

On retrouve également le terme de reconditionnement dans la partie II chapitre 1.1 des BPF dans la définition de la fabrication : « Dans ces bonnes pratiques, la "fabrication" inclut toutes les opérations de réception des matières, de production, de conditionnement, de reconditionnement, d'étiquetage, de réétiquetage, de contrôle de la qualité, de libération, de stockage et de distribution des substances actives ainsi que les contrôles associés ». (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, 2014)

L'OMS définit le reconditionnement (repackaging) dans un rapport à propos des préparations pharmaceutiques de la façon suivante : « Repackaging : the action of changing the packaging of the material » (l'action de changer/modifier le conditionnement d'un produit). (World Health Organisation, 2003)

L'activité de reconditionnement fait partie de la définition de la fabrication mise en avant par les BPF et par conséquent, elle est soumise à l'application des BPF.

Le processus de reconditionnement sur site de distribution n'étant pas détaillé dans les réglementations ou publications, le développement suivant est fondé sur l'organisation du reconditionnement mis en place sur le site de Sanofi Croissy-Beaubourg.

Il existe deux types de reconditionnement :

- les reconditionnements de routine qui correspondent à une activité prévue et qui se répètent dans le temps
- les reconditionnements ponctuels qui correspondent à une activité unique à caractère exceptionnel (exemple : changement de numéro de lot).

## 1. Les exigences générales

Les opérations de reconditionnement doivent être conçues pour assurer que le produit soit étiqueté, conditionné, manipulé et stocké de manière qualitative. Chaque étape nécessaire au reconditionnement est décrite et enregistrée dans un *master packaging record* (dossier de conditionnement). (United States Pharmacopeia, 2013)

Tous les produits rejetés issus des opérations de reconditionnement doivent être clairement identifiés et séparés (mise en quarantaine) en attente d'une évaluation par le personnel qualifié pour définir si le produit est à détruire ou s'il peut être remis en production.

La zone de travail et tous les équipements doivent être nettoyés, désinfectés ou stérilisés si besoin. Un vide de ligne, c'est-à-dire, l'ensemble des vérifications à mettre en œuvre pour s'assurer de l'élimination de tout produit, document ou composant de la précédente opération non requis au niveau des équipements et du poste de travail, doit obligatoirement être réalisé en amont de l'opération. Ce vide de ligne est documenté et contrôlé. Tous les locaux, utilités et équipements doivent également être qualifiés.

Pour les produits destinés au marché, il est interdit de coller une étiquette pour masquer le premier conditionnement ou de faire de la surimpression. Le premier conditionnement doit être retiré et la méthode utilisée doit être évaluée au travers d'une analyse de risque pour s'assurer que le produit ou le contenant n'est pas endommagé par cette méthode. (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, 2014)



## **2. Le reconditionnement de routine**

Les opérations de reconditionnement sont réalisées dans un espace dédié et une séparation physique doit être présente entre les différentes activités. Le personnel reçoit une formation adéquate et les lots sont certifiés en accord avec le dossier de lot spécifique au reconditionnement.

Un produit n'est pas nécessairement reconditionné sur son lieu de production. Ainsi, le type d'opération et le lieu du reconditionnement doivent être correctement enregistrés afin d'assurer le circuit de traçabilité.

Concernant les produits thermosensibles, le temps hors réfrigération (TOR) doit également être enregistré et revu pour évaluer l'impact sur les attributs qualité du produit.

## **3. Le reconditionnement ponctuel**

A la différence du reconditionnement de routine, le reconditionnement ponctuel ne peut pas être exécuté sur un autre site que le site de production initiale.

En cas d'impossibilité, il peut être réalisé sur un autre site mais sous le contrôle de l'assurance qualité du site qui a initialement libéré le lot.

D'un point de vue opérationnel, l'activité de reconditionnement ponctuel se déroule de la même manière et suit les mêmes exigences que reconditionnement de routine.

## **B. Les opérations de reconditionnement sur un site de distribution**

Lorsque le reconditionnement d'un produit est réalisé sur un site de distribution, la qualité et la conformité du produit doivent être maintenues et les risques, particulièrement la contamination croisée, le *mix up* (contamination d'un produit avec autre résultant d'une erreur humain ou d'un processus inadapté), le maintien de la chaîne du froid ou la substitution doivent être minimisés. Chaque opération est documentée afin de prouver la concordance avec les exigences réglementaires nationales ou internationales.

### **1. Généralités**

Les opérations de reconditionnement sur site de distribution s'appliquent seulement aux conditionnements secondaire et tertiaire. Le conditionnement primaire ne doit jamais être ouvert ou modifié, à l'exception d'une opération d'impression. Les opérations autorisées sont définies dans l'autorisation d'ouverture de l'établissement Le reconditionnement se fait selon les exigences décrites dans l'AMM locale du produit.

Le site de distribution doit déclarer et être autorisé à réaliser les opérations de reconditionnement qu'il effectue en accord avec les réglementations locales (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, 2014).

En France, cela se traduit par l'obtention du statut de fabricant délivré par l'ANSM.

Les opérations autorisées sur un site de distribution sont les suivantes :

- Opérations régulières pour modifier le conditionnement initial pour des besoins spécifiques du marché. (Exemple : des petits marchés dont le conditionnement n'est pas standardisé sur les lignes de production)
- Opérations spécifiques pour changer le conditionnement initial dans un cas de déviation ou de mise à jour de la réglementation.

Deux types d'opérations de reconditionnement sont possibles : une sans ouverture du conditionnement secondaire et une avec ouverture.

Les opérations sans ouverture du conditionnement englobent les activités suivantes :

- Ajout d'une identification avec un marquage spécifique ou impression d'informations additionnelles (Exemples : mentions variables, data matrix)
- Ajout ou retrait d'une vignette

Les opérations avec ouverture du conditionnement incluent les activités suivantes :

- Changement de notice, insertion d'une seconde notice ou impression sur la notice
- Changement d'étui (avec ou sans modification de la taille du conditionnement)
- Impression ou étiquetage sur le conditionnement primaire

Avant de réaliser l'opération demandée, il faut également obtenir l'accord de l'AQ du site de distribution car le service AQ est garant de la responsabilité pharmaceutique des produits. Tout changement apporté au médicament doit être approuvé par un pharmacien inscrit à l'ordre en section B.

Concernant les opérations pharmaceutiques de routine :

- Le site de distribution doit être enregistré dans le dossier d'AMM du produit
- Un accord portant sur la Qualité du produit fini, basé sur la BPF (*quality agreement*) doit être signé entre le site de distribution (régit par les BPDG) et le site de production initial,
- Le site de production initial doit certifier le lot (attester de sa conformité aux BPF et à son AMM) conditionné ou reconditionné sur le site de distribution car la certification peut uniquement être effectuée par une Personne Qualifiée du site fabricant tels que décrits dans l'AMM.
- En cas de produit importé d'un pays situé en dehors de l'UE, il doit y avoir une certification locale (BPF/GMP) par un site libérateur européen (si le produit est destiné au marché EU) car ces produits ne sont pas soumis aux BPF/GMP mais à leur réglementation locale.

Concernant les opérations pharmaceutiques ponctuelles :

- Il faut une confirmation écrite que l'opération est autorisée par les autorités du pays
- Un accord (*quality agreement*) doit être signé avec le site de production initial
- Une certification doit être donnée par le site de production initial
- En cas de produit importé d'un pays situé en dehors de l'UE, il doit y avoir une certification par un site libérateur européen, si le produit est destiné au marché UE.  
(Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, 2014)

## 2. Documentation

La documentation assure la traçabilité des produits. Elle correspond à un enregistrement des données permettant de les identifier (numéro de lot, dates,...).

Un enregistrement est défini comme étant un document qui « apporte la preuve des différentes actions entreprises pour démontrer la conformité aux instructions par exemple les opérations, les anomalies et investigations et permet de retracer l'historique de chacun des lots fabriqués y compris du point de vue de leur distribution. Ces documents incluent l'ensemble des données brutes qui sont utilisées pour créer d'autres enregistrements. »  
(Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, 2014)

Les diverses informations identifiant un produit sont susceptibles d'être modifiées lors d'un reconditionnement. Il est donc important que la traçabilité soit fiable et maintenue lors des opérations de reconditionnement. Ainsi, une documentation rigoureuse, papier ou électronique, doit garantir la continuité du dossier de lot initial sur le site où a lieu le reconditionnement.

Pour assurer la traçabilité de façon optimale, chaque mouvement associé à l'opération de reconditionnement est enregistré. Deux types de documents peuvent être utilisés pour effectuer les enregistrements, le *logbook* (cahier d'enregistrement) et le dossier de lot.

## a. Logbook

Le *logbook* est un registre dans lequel on écrit, manuellement ou informatiquement et de façon systématique l'ensemble des activités qui se déroulent sur une ligne de reconditionnement. Ce document contient au minimum les informations suivantes :

- La date du reconditionnement
- Le nom et le dosage du produit
- Le numéro de lot du produit
- Le code d'identification du produit reconditionné
- L'heure de début et de fin de l'activité
- Le nom et la signature de l'opérateur
- L'heure du vide de ligne avant et après l'opération
- Le TOR si produit froid
- Le nom et la signature du responsable en charge de la vérification

## b. Dossier de lot

Le dossier de lot inclut toutes les opérations ayant lieu dans un atelier de reconditionnement ; ces dernières doivent être renseignées, de la réception du produit jusqu'à livraison après reconditionnement. L'ensemble des informations correspondant aux différentes étapes doivent être datées et signées, puis vérifiées par une personne autorisée.

Le dossier de lot contient différentes parties :

- La description du produit initial et l'identification du nouveau produit
- Les vérifications préalables avec une *check list* des points à vérifier
- La préparation du reconditionnement avec la ou les opérations à entreprendre et l'identification des articles de conditionnement (AC) à utiliser

- L'autorisation de reconditionnement qui consiste au contrôle des étapes de préparation ci-dessus
- La liste des contrôles en cours
  - Un contrôle doit être effectué au début et à la fin de chaque UM (unité de manutention)
  - Un contrôle doit être effectué à chaque réglage ou à chaque arrêt important et à chaque changement d'UM en notifiant à chaque fois l'heure et le résultat du réglage.
- L'enregistrement du TOR pour les produits de la chaîne du froid
- Un bilan de réconciliation des AC
  - Le bilan de réconciliation des articles de conditionnement : notice, étui et vignette, doit être fait à la fin de chaque journée. La quantité restituée des articles de conditionnement (l'excédent d'AC par rapport aux nombres de boîtes produites) doit être détruite après le comptage. Si un écart apparaît, une investigation est menée avant de libérer le lot.
- Un bilan de reconditionnement correspondant à la quantité produite et au calcul du rendement
- Le vide de ligne de fin de production
- La revue de l'ensemble du dossier et la libération par une personne habilitée qui consiste en :
  - La vérification de la conformité du produit reconditionné par rapport au marché
  - L'évaluation de toutes les non conformités associées au lot reconditionné et l'estimation du niveau d'acceptabilité
  - La conformité du TOR pour les produits froids
  - La réconciliation conforme

### 3. Certification de lot

La certification d'un lot est la dernière étape de contrôle avant la mise sur le marché des produits, elle est obligatoirement réalisée par une personne habilitée, en France il s'agit d'un pharmacien sinon, on parle de *qualified person*.

Le dossier de lot de reconditionnement est le reflet de toute l'activité ; la certification du lot consiste en la revue complète et pas à pas de ce dossier. Le dossier de lot de reconditionnement doit être renseigné dans sa totalité, aucun champ ne doit être laissé vierge et les règles d'écritures doivent être respectées conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, 2014) :

- Pas de sur-écritures,
- Pas de mentions rendues illisibles,
- Barrer d'un trait la mention à corriger, et indiquer nom, date et visa pour chaque correction, ainsi qu'un commentaire explicatif si nécessaire,
- Toute incohérence ou évènement exceptionnel se déroulant pendant l'opération doit être inscrite avec un commentaire explicatif.

Tout dossier doit comporter une demande de reconditionnement décrivant clairement et sans ambiguïté les opérations à réaliser ; le dossier de lot doit refléter la réalisation de cette demande.

Lors de la revue de dossier de lot, chaque partie est vérifiée :

- La désignation du produit (numéro de lot, dates, les différents codes...), la quantité et le pays de destination
- La cohérence des points vérifiés lors du vide de ligne initial
- Les éléments de la préparation du reconditionnement

La marche à suivre est la suivante pour libérer un lot :

Les opérations à entreprendre : il faut vérifier à chaque étape que les opérations à entreprendre soient bien des opérations demandées dans la demande de reconditionnement. Cela permet de vérifier que l'ensemble des opérations à entreprendre soient bien toutes réalisées.

Les articles de conditionnement (AC) : vérifier que les informations relevées sont cohérentes avec les éléments présents sur les AC eux-mêmes.

Les modèles de conditionnements initiaux et finaux : vérifier que les modèles joints au dossier sont conformes à la demande de reconditionnement.

- L'autorisation de reconditionnement doit être signée par une personne différente de celle qui a complétée les parties de préparation de l'activité

- Pour les contrôles en cours, il faut vérifier que tout est cohérent par rapport à l'opération à réaliser. Cas particulier de la pose d'étiquettes avec code à barres ou codes data matrix : il faut scanner les codes et vérifier qu'ils soient tous identiques
- Pour les produits « froid », le pharmacien calcule le temps hors réfrigération (TOR) à partir des heures d'entrée et de sortie des produits dans l'atelier. Si le TOR est hors spécification, le lot n'est pas libéré avant d'en avoir évalué l'impact sur la qualité des produits concernés.
- La cohérence des calculs de réconciliation avec le nombre d'AC édités ainsi que la cohérence du rendement produit dans le bilan du reconditionnement.
- La cohérence des points lors du vide de ligne final
- La personne habilitée valide le dossier de lot et autorise sa libération.

## **C. Description de la ligne de reconditionnement**

La ligne de reconditionnement est située sur le site de distribution de Sanofi Croissy Beaubourg, dans l'atelier de reconditionnement export (ATAREX). Cet atelier est régi par le BPF et requiert le statut de fabricant.

L'ATAREX est spécialisé dans le reconditionnement de petites séries de produits. Il existe une grande variabilité sur les formats des étuis reconditionnés ainsi que sur le positionnement des vignettes et des mentions variables. La ligne de production doit donc s'adapter continuellement à la variabilité de la demande.

La ligne est composée de deux machines, une vigneteuse et une banderoleuse, ainsi que d'un système applicatif (logiciel) permettant de les piloter.

### **1. La vigneteuse**

La vigneteuse a pour rôle de finaliser le packaging secondaire en imprimant et collant diverses mentions. Ces dernières sont variées et servent à l'identification du produit (numéro de lot, date d'expiration) ou à répondre à des critères réglementaires propres au marché



(vignettes, pastilles d'inviolabilité). La vigneteuse est dotée d'un système permettant de contrôler que chaque fonction est opérationnelle et de vérifier que toutes les mentions soient correctement apposées et lisibles.

En cas d'anomalie détectée, la vigneteuse possède un système permettant de faire sortir du circuit de production les boîtes non conformes et un système d'arrêt d'urgence en cas de défaillance fonctionnelle.

Elle est constituée des éléments suivants :

- Une imprimante à vignettes de formats différents
- 4 têtes d'impression de mentions diverses sur les étuis
  - 3 têtes permettant l'impression sur le dessus des boîtes
  - 1 tête d'impression sur le côté des boîtes
- Un système de pose de vignettes pré-imprimées de formats différents
- Un système de pose de pastilles d'inviolabilité de formats différents associé à des pinceaux permettant l'appui de la pose
- 2 caméras de contrôle :
  - 1 de contrôle horizontal des boîtes
  - 1 de contrôle vertical des boîtes
- Un système d'éjection des boîtes en cas d'anomalies
- Un lecteur de codes à barres permettant de relire les étuis
- Des capteurs de contrôle des fonctions principales
- Différents capteurs permettant des contrôles :
  - de fin de rouleau
  - de pose d'étiquette sur l'étui
  - de positionnement conforme de la vignette ou pastille sur l'étui
  - de présence des étuis en différents points de la chaîne
  
- Une fonction de sérialisation (numérotation unique des boîtes) a été rajoutée sur la ligne après sa conception.

Les différents éléments de la vigneteuse sont présentés dans le schéma ci-dessous (figure 5)

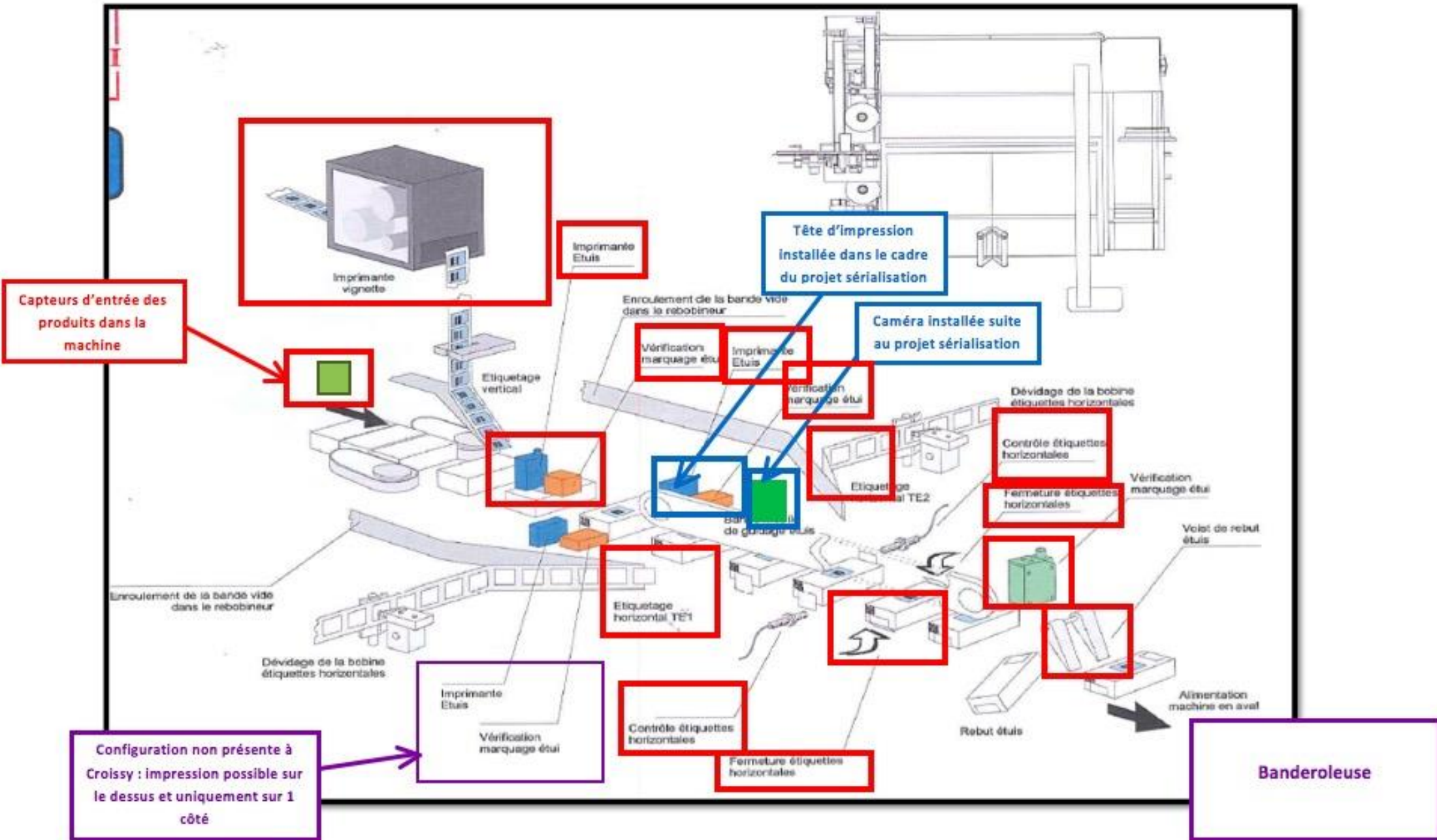
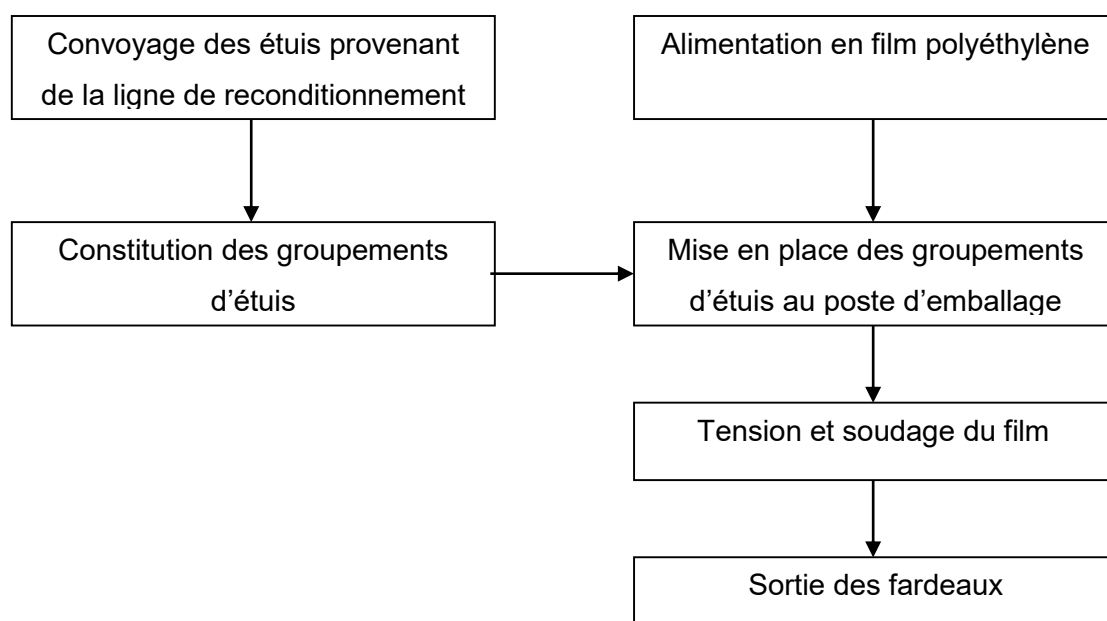


Figure 5 : Schéma éclaté de la vigneteuse

## 2. La banderoleuse

La banderoleuse a pour rôle de constituer les fardeaux de boîtes c'est-à-dire les groupements d'étuis prêt à être mis en carton. Elle est située juste après la vigneteuse et est organisée de la façon suivante (figure 6).



**Figure 6 : Organisation fonctionnelle de la banderoleuse**

Les étuis sont acheminés depuis la vigneteuse jusqu'à la banderoleuse par un convoyeur c'est-à-dire un tapis roulant reliant les deux machines.

Dès que le nombre d'étuis est suffisant au poste de regroupement, la rangée est constituée puis dès que le nombre de couches souhaitées est obtenu, le fardeau est poussé au poste de scellage. Le fardeau passera ensuite sous des souffleries afin de rétracter le film en polyéthylène.

Le schéma de la banderoleuse (figure 7) et ses principales fonctions (tableau 1) sont présentés ci-dessous.

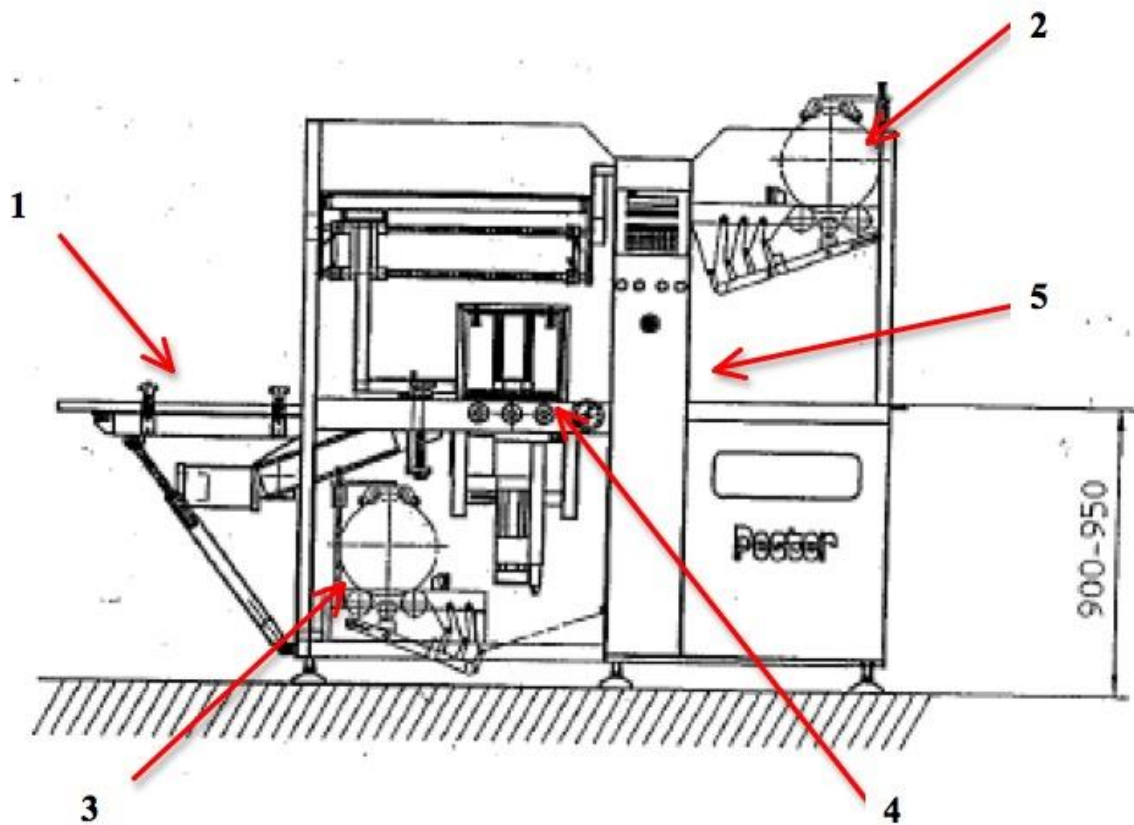


Figure 7 : Schéma des fonctions principales de la banderoleuse

Tableau 1 : Présentation des fonctions principales de la banderoleuse

Parties constituantes	Ref. schéma	Description
Convoyeur entrée banderoleuse	1	Alimentation de la banderoleuse en étuis
Magasin film en polyéthylène supérieur	2	Alimentation de la banderoleuse en film en polyéthylène
Magasin film en polyéthylène inférieur	3	Alimentation de la banderoleuse en film en polyéthylène
Poste d'élévation et d'empilage des étuis	4	Constitution des fardeaux d'étuis avant scellage
Poste d'emballage et soudages des fardeaux d'étuis	5	Réalisation de la soudure « arrière des fardeaux »
Convoyeur sortie banderoleuse	NA	Sortie des fardeaux

### 3. Le système applicatif – logiciel

Le système applicatif correspond à l'ensemble des applications, logiciels, bases de données et des systèmes informatiques permettant de piloter la ligne. Son organisation est décrite ci-dessous (figure 8).

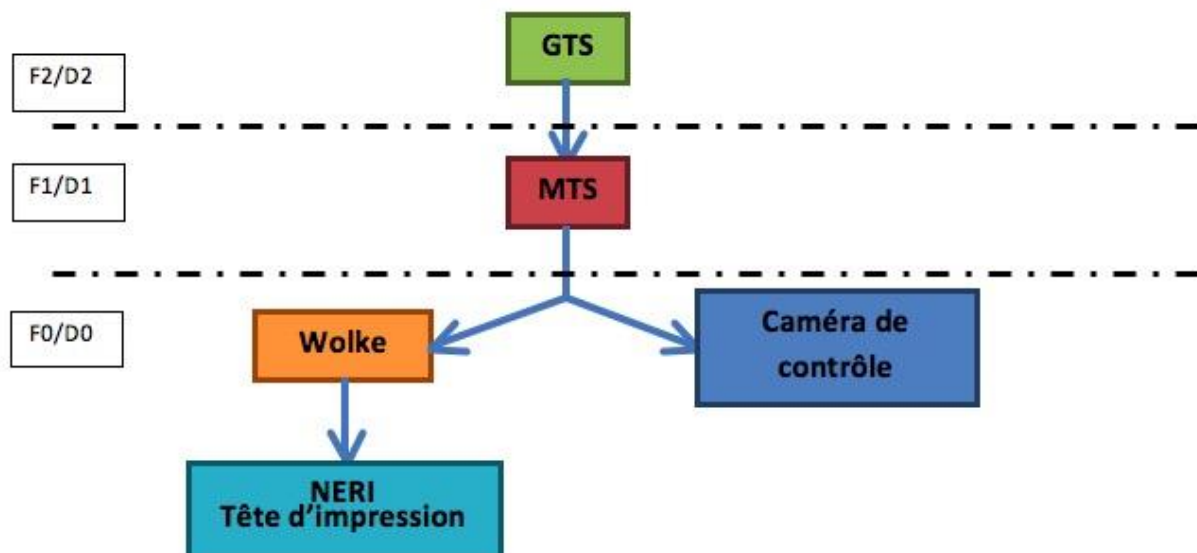


Figure 8 : Schéma du système applicatif

Le système applicatif fonctionne de la manière suivante :

Le GTS (Global Tracking System) est le cœur du système *Track and Trace* et fonctionne via un serveur isolé des autres applications de la ligne. Son rôle est l'affectation des ordres de travail à la ligne de reconditionnement. Le GTS reçoit en temps réel les informations en provenance de la ligne comme, par exemple, les numéros de codes de sérialisation affectés et les stocks dans la base de données. Le GTS échange des données avec une base de données centrale : F2/D2.

Le MTS (Master Tracking System) a pour rôle de piloter la ligne de production afin de gérer les impressions sur les étuis à reconditionner. Le MTS échange des données avec une base de données locale : F1/D1. Lorsque l'ordre de production est affecté à la ligne, le MTS accède à la base de données F0/D0 de la Wolke (système informatique de gestion des impressions) et configure tous les équipements de la ligne pour la production.

F2/D2 est la base de données centrale qui est le « cerveau » du GTS. Au niveau local, c'est le MTS qui pilote la ligne et les informations qu'il traite sont interprétées grâce aux échanges de données avec une base de données locale, F1/D1 qui est une « sous partie » de la base centrale F2/D2.

La Wolke est le système informatique de la ligne de reconditionnement qui gère toutes les impressions. Elle échange des données avec une base de données local F0/D0 qui est une « sous partie » de F1/D1.

La NERI est l'application pilotant les têtes d'impression et la pose des vignettes sur les étuis.

Les têtes d'impression impriment les mentions données par la Wolke ; selon la taille des mentions à imprimer une à 3 têtes prennent en charge la mention à imprimer.

Les 2 caméras de contrôle sont capables de vérifier la présence des mentions variables imprimées.

Pour l'impression : les 2 caméras transfèrent les données lues dans le MTS qui a vérifié la bonne concordance des informations entre l'ordre de fabrication et les mentions imprimées sur les étuis.

Afin de mettre en place le système de « *Print and Check* » via le MTS les opérations suivantes ont été réalisées :

- Déplacement de la quatrième tête d'impression présente pour l'impression sur le dessus des étuis sur le côté de la ligne afin de permettre une impression sur le côté des étuis
- Ajout d'une 2<sup>ème</sup> caméra de contrôle des étuis imprimés sur le côté
- Création des interfaces entre Wolke, MTS et GTS

## **D. Application de la Qualification rétrospective à la ligne de reconditionnement**

Au sein du laboratoire Sanofi, la ligne précédemment décrite a fait l'objet d'une qualification rétrospective. Le développement ci-dessous correspond à la mise en application de la méthodologie de qualification réalisée, durant mon apprentissage, au sein du site Sanofi Croissy Beaubourg.

### **1. Le plan de validation**

Le plan de validation ou plan directeur de validation (PDV) regroupe l'ensemble des données nécessaires au démarrage de la qualification. Ce document décrit la politique et explicite le programme de qualification qui sera appliqué à l'équipement, en définissant son contenu et son organisation. La quantité d'information et de données qui sont regroupées dans la PDV est importante. Il est indispensable de l'organiser en étapes pour ne pas tout mélanger. Le cheminement à suivre est équivalent à celui d'un projet classique. On débute par regrouper des données vastes (contexte, objectif et déploiement) qui servent de base, puis on va de plus en plus dans le détail (stratégie de test et stratégie de déploiement). Cette démarche a pour but de minimiser les risques d'oublis ou d'erreurs. La mise en place d'une démarche « projet » nécessite le support de personnel qualifié dans ce domaine. Dans notre cas, un représentant du service méthode était requis.

#### **a. Le contexte et l'objectif**

De nouveaux équipements (une caméra, une tête d'impression, une fonction de sérialisation et un nouveau poste informatique) ont été installés sur la ligne de reconditionnement sans qualification (QI/QO/QP). Or, il est clairement mentionné dans la partie 5.23 des Bonnes Pratiques de Fabrication, que chaque modification d'un procédé doit être validée, y compris au niveau du matériel. (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, 2014).

Des lots ont déjà été produits sur la ligne, ce qui oriente la qualification vers un modèle rétrospectif.

L'objectif du plan de validation est la qualification de bout en bout de la ligne de reconditionnement avec les nouveaux éléments installés. Le plan décrit donc le périmètre des activités de validation, les livrables attendus, les responsabilités pour ces livrables ainsi que les critères d'acceptation nécessaires à la qualification de la ligne de reconditionnement.

Les décisions sont prises en tenant compte des exigences demandées par l'utilisateur : l'impact sur la qualité du produit, le maintien dans le temps des performances, les textes réglementaires en vigueur, les règles HSE et les standards du site.

## **b. Déploiement du projet**

La partie du plan de validation correspondant au déploiement décrit tout le cheminement nécessaire à l'obtention des protocoles de QI, QO et QP.

La qualification de bout en bout de la ligne de reconditionnement permettra de documenter la conformité du système avec les exigences réglementaires en vigueur.

Le déploiement du projet permet de définir les éléments inclus et exclus de la qualification en décrivant le périmètre de celle-ci. Les rôles et les responsabilités des différents acteurs sont définis ainsi que les dates limites associées. Le déploiement se termine par la stratégie de validation initiée par une approche par analyse de risque.

### PERIMETRE DE VALIDATION

Tout élément générant ou impliqué dans la modification des étuis fait l'objet de la qualification. Chaque équipement inclus dans la qualification, doit être identifié en citant toutes ses références c'est-à-dire le nom de l'équipement, son numéro d'immo, son code interne, son numéro d'inventaire, sa localisation ainsi que son propriétaire/responsable et concernant les applications logicielles, la version est requise.



## ROLES ET RESPONSABILITES

Les deux tableaux ci-dessous (tableaux 2 et 3) présentent les rôles des différentes personnes impliquées dans la qualification ainsi que leur responsabilité vis-à-vis de la qualification. Dans le tableau 2, le nom de chaque intervenant devra être renseigné.

**Tableau 2 : Présentation des différents rôles dans la qualification**

Acteur	Département	Nom
1	Représentant Qualification	
2	Représentant Méthodes	
3	Représentant Utilisateur	
4	Représentant Assurance Qualité	
5	Représentant Maintenance	
	Représentant Technique	
6	Représentant HSE	

**Tableau 3 : Présentation des responsabilités**

Tâches	Acteur 1	Acteur 2	Acteur 3	Acteur 4	Acteur 5	Acteur 6
Plan de validation	R <sup>1</sup>	V <sup>2</sup>	V	A <sup>3</sup>	V	V
Rédaction des documents de supports (QI/QO) liés à l'équipement	R	V	V	A	V	V
Exécution des tests liés à l'équipement/l'automatisme	E <sup>4</sup>	E	E	-	E	E

Rédaction des conclusions (QI/QO) liés à l'équipement	R	V	V	A	V	V
Rapport final de validation	R	V	V	A	V	V

<sup>1</sup> R : Rédaction (documents/fiches anomalies)

<sup>2</sup> V : Vérification (vérification du respect des exigences techniques et utilisateurs)

<sup>3</sup> A : Acceptation (vérification du respect des exigences réglementaires et procédures internes)

<sup>4</sup> E : Exécution (tests)

## STRATEGIE DE VALIDATION RETRSOPECTIVE

Une validation rétrospective signifie que la ligne est déjà en fonctionnement et que des lots ont déjà été reconditionnés. En premier lieu, une analyse des évènements passés est nécessaire afin de justifier le caractère rétrospectif de la qualification en prouvant que les lots reconditionnés avant qualification étaient conformes. Ensuite, une analyse de risque AMDEC (Analyse des Modes de Défaillance, de leur Effet et de leur Criticité) sera réalisée pour définir les fonctions critiques de la ligne.

## ANALYSE DES EVENEMENTS PASSES

La FAT réalisée atteste de la conformité des fonctionnalités demandées avant démontage puis la SAT atteste de la conformité des fonctionnalités après installation sur site.

Une étude du système existant est réalisée suivant les points de vue Qualité, HSE (hygiène sécurité environnement), maintenance et production. Suite à cette analyse, une conclusion est tirée afin d'attester la conformité des lots reconditionnés avant qualification.

L'étude du système du point de vue Qualité, consiste à analyser les réclamations clients concernant les lots reconditionnés sur cette ligne. Les réclamations sont le reflet de la conformité des reconditionnements. Sur la période d'exploitation de la ligne, les réclamations étudiés sont celles concernant la qualité d'impression des data matrix, la qualité d'impression

des mentions variables, la qualité d'impression sur vignette, le défaut de pose de vignette ou de pastille d'inviolabilité, le défaut de numéro de série ou une erreur d'encodage des données dans un data matrix.

Du point de vue HSE, l'étude porte sur l'analyse des incidents humains tels que les anomalies ayant entraîné l'intervention d'un SST (sauveteur, secouriste du travail) ou ayant générées un arrêt de travail. Les remarques d'audit HSE peuvent également être prises en compte. L'ensemble des données est collecté sur la période d'exploitation de la ligne.

Au niveau de la maintenance, l'étude consiste à répertorier les interventions de maintenance (hors maintenance préventive) faisant suite à un dysfonctionnement. Le suivi des opérations de maintenance préventive et la contractualisation avec le prestataire sont contrôlés. L'ensemble des données est collecté sur la période d'exploitation de la ligne.

Le dernier domaine d'étude rétrospectif sur la période d'exploitation du système concerne les données de production. On comptabilise le nombre de dossiers lots, le nombre d'unités reconditionnées par « impression jet d'encre » et le nombre d'unités reconditionnées par « vignettage ».

Le contrôle de produits libérés avant qualification est démontré par les indicateurs en place concernant la ligne de reconditionnement, la procédure associée au reconditionnement et la vérification des articles de conditionnement (tracée dans les dossiers de lots) avant tout reconditionnement. La libération finale assurée par un pharmacien formé à la libération des lots et aux BPF montre la maîtrise du processus de contrôle.

La qualification rétrospective décrite dans le plan de validation permettra d'attester la conformité du système avec les exigences réglementaires.

## CRITICITE DU SYSTEME

Avant de commencer toute activité de qualification, il est nécessaire d'effectuer une analyse de risques de la ligne de reconditionnement afin de mettre en évidence les points critiques de la ligne. Cela permet de s'assurer que les contrôles sont en place et que les fonctions critiques sont testées.

Le degré de criticité (critique = le plus élevé, mineur = le plus faible) est déterminé en appliquant les règles définies dans le tableau ci-dessous (tableau 4). L'impact sur la qualité du produit fini est le critère choisi pour établir la criticité. Une fonction critique aura un impact direct sur la qualité de produit fini, c'est-à-dire en cas de dysfonctionnement une boîte non conforme pourra passer en production (ex : mauvaise détection d'une erreur d'impression). Une fonction qui impacte indirectement le produit fini est considérée comme majeure car le produit fini qui passe en production n'est pas impacté en cas de dysfonctionnement mais les données de production le sont (ex : fonction d'audit trail permettant de retrouver le détail des informations d'un lot produit → traçabilité). Une fonction qui n'impacte pas le produit fini est classée en mineur.

**Tableau 4 : description du degré de criticité**

Description	Degré de criticité
La fonction peut influencer de façon directe sur la qualité du produit fini.	Critique
La fonction peut influencer de façon indirecte sur la qualité du produit fini.	Majeur
La fonction n'influe pas sur la qualité du produit fini.	Mineur

En fonction du degré de criticité déterminé, la typologie de validation suivante est proposée (Tableau 5)

**Tableau 5 : Typologie de validation en fonction de la criticité**

Degré de criticité	Typologie de la validation		
	Fonction - QO		
	Nominal	Défaillant	Limites
Critique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Majeur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mineur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Les différentes typologies sont définies ci-dessous :

Tests Nominiaux : les tests nominaux sont les tests vérifiant le fonctionnement standard du système. Ces tests démontrent que le système fait bien ce qu'il est censé faire.

- Ex : Vérification du système d'éjection : une boîte conforme passe en production et une boîte non conforme est éjecter hors du système.

Tests aux Limites : les tests aux limites sont les tests vérifiant le fonctionnement aux limites extrêmes de fonctionnement standard. Ces tests démontrent que la saisie des données critiques ne peut être faite que dans les intervalles prévus par les spécifications et que le système fonctionne correctement dans les cas les plus défavorables de fonctionnement.

- Ex : Vérification du système d'éjection : s'assurer de l'arrêt de l'équipement lorsqu'une boîte détectée non conforme n'est pas éjecter hors du système.

Tests en Défaillance : les tests en défaillance sont les tests vérifiant la réponse du système aux conditions anormales de fonctionnement.

- Ex : Vérification du système d'éjection : s'assurer de l'arrêt de l'équipement lorsque le système d'éjection est dérégulé.

L'analyse de risque est une tâche pluridisciplinaire. Sa réalisation nécessite la prise en compte de l'expérience de chaque acteur et du contexte de travail de l'équipement (produits, milieu, moyens, personnel, procédé) pour déterminer ses fonctionnalités critiques.

Cette analyse de risques concerne tous les risques associés à la ligne de reconditionnement qui pourraient ne pas être pris en compte par les systèmes de contrôle, suite à leur inactivité ou défaillance. Par exemple, lors d'un dysfonctionnement du système d'éjection, si la caméra de contrôle détecte une anomalie mais que la boîte n'est pas éjectée, on doit s'assurer que la ligne réagit à cette incohérence (alarme, arrêt).

Il est de la responsabilité du service Assurance Qualité de s'assurer que tous les risques présents pour l'utilisation en fonctionnement normal sont couverts par des tests permettant de détecter tout dysfonctionnement.

Le risque correspond à la conséquence du dysfonctionnement d'une fonction. Le tableau ci-dessous (tableau 6) synthétise l'analyse de risque réalisée et les tests nécessaires à la couverture du risque. Pour chaque risque un ou plusieurs tests y sont associés en fonction de la criticité. Pour chaque test, on retrouve la référence du numéro de test de QO correspondant, détaillé dans le paragraphe F. Pour l'impression sur vignette, l'imprimante

possède son propre système de contrôle (autocontrôle), qui n'est pas piloté par la ligne de reconditionnement.

Le choix des fonctions à inclure dans l'analyse de risque se fait suite à un découpage fonctionnel de l'équipement. Ce découpage permet d'énumérer les fonctionnalités principales à analyser. La ligne de reconditionnement possède les fonctions suivantes

Pour la vigneteuse :

- Fonction d'impression
- Fonction de dépose de vignette
- Fonction de dépose de pastille d'inviolabilité
- Fonctions de détection
- Fonctions de contrôle (sécurité pharmaceutique)
- Fonctions de sécurité opérateur
- Fonction d'éjection
- Fonction d'alimentation (en boîte, vignette, pastille)
- Traçabilité

L'ensemble de ces fonctions incluses dans l'analyse de risques fera lieu d'un test ou plusieurs tests en fonction de la criticité établie.

La banderoleuse étant un équipement considéré comme non critique car elle n'intervient pas dans l'activité de reconditionnement, elle n'est pas incluse dans l'analyse de risques.

**Tableau 6 : Synthèse de l'analyse de risques de la ligne de reconditionnement**

N°	Fonction	Risque	Cause du risque	Criticité	Test pour couvrir le risque		N° de test
FT-01	Arrivée étuis sur la ligne	- Etuis accolés	- Bourrage entrée	m <sup>1</sup>	Nominal	Vérif. fonctionnement détections	5
					Défaillant	NA	NA
					Limite	NA	NA
FT-02	Alimentation pastille d'inviolabilité	- Fin de rouleau	- Cellule de fin de rouleau HS	m	Nominal	Vérif. fonctionnement détections	10
					Défaillant	NA	10
					Limite	NA	NA
FT-03	Alimentation vignette	- Fin de rouleau	- Cellule fin de rouleau HS	m	Nominal	Vérif. fonctionnement détections	7
					Défaillant	NA	NA
					Limite	NA	NA
FT-04	Alimentation film thermique	- Fin de rouleau thermique	- Cellule fin de rouleau HS	m	Nominal	Vérif. fonctionnement détections	7
					Défaillant	NA	NA
					Limite	NA	NA
FT-05	Impression code Datamatrix, code CIP	- Code mal imprimé	- Dysfonctionnement du système d'impression ou cartouche vide	m	Nominal	Vérif. fonctionnement du système et autocontrôle	3 et 4
					Défaillant	NA	NA
					Limite	NA	NA
FT-06	Impression vignette	- Vignette mal imprimée	- Dysfonctionnement imprimante	C <sup>2</sup>	Nominal	Autocontrôle <sup>4</sup>	NA
					Défaillant	Autocontrôle	NA
					Limite	Autocontrôle	NA

FT-07	Contrôle code Datamatrix, code CIP	- Passage d'étui sans code Datamatrix et code CIP en production	- Dysfonctionnement du système de contrôle	C	Nominal	Vérif. fonctionnement du système	8
					Défaillant	Branchement en sécurité positive	9
					Limite	Contrôle anomalie d'éjection	8
FT-08	Dépose vignette	- Mauvaise dépose des vignettes sur les étuis	- Cellule contrôle vignette à la dépose HS	m	Nominal	Vérif. fonctionnement détections	3 et 4
					Défaillant	NA	NA
					Limite	NA	NA
FT-09	Contrôle présence vignette sur étui	- Passage d'un étui sans vignette en production	- Dysfonctionnement du système de contrôle	C	Nominal	Vérif. fonctionnement du système	8
					Défaillant	Branchement en sécurité positive	9
					Limite	Contrôle anomalie d'éjection	8
FT-10	Convoyage vers banderoleuse	- Etuis accolés	- Bourrage sortie	m	Nominal	Vérif. fonctionnement détections	5
					Défaillant	NA	NA
					Limite	NA	NA
FT-11	Ejection des étuis non conformes	- Passage d'un étui non conforme en production	- Mauvaise éjection d'un étui sans vignette, sans datamatrix sans code CIP	C	Nominal	Vérif. fonctionnement du système	8
					Défaillant	Branchement en sécurité positive	9
					Limite	Contrôle anomalie d'éjection	8
FT-12	Impression du n° de sérialisation	- Code mal imprimé	- Dysfonctionnement du système cartouche d'impression ou cartouche vide	m	Nominal	Vérif. fonctionnement du système	3 et 4
					Défaillant	NA	NA
					Limite	NA	NA



FT-13	Contrôle du numéro de série	- Passage d'un étui sans n° de sérialisation	- Dysfonctionnement du système de contrôle	C	Nominal	Vérif. fonctionnement du système	8
					Défaillant	Branchement en sécurité positive	9
					Limite	Contrôle anomalie d'éjection	8
FT-14	Impression des numéros de série	- Impression de 2 numéros de série identiques	- Mauvaise éjection d'un étui avec un n° de sérialisation identique	C	Nominal	Vérif. fonctionnement du système	12
					Défaillant	Anomalie de lecture de la caméra	12
					Limite	Contrôle anomalie d'éjection	8
	Audit trail	- Absence de remontée des informations dans le GTS	- Dysfonctionnement électrique	C	Nominal	Vérif. fonctionnement du système	13
					Défaillant	Contrôle mise en anomalie	6
					Limite	Contrôle de la remontée des informations de mise en défaut	13
	Audit trail	- Modification de l'audit trail	Erreur humaine	M <sup>3</sup>	Nominal	Vérif. fonctionnement du système	13
					Défaillant	Vérification des fonctionnalités en fonction des profils	11
					Limite	NA	NA

<sup>1</sup>m : mineur <sup>2</sup>C : critique <sup>3</sup>M : majeur <sup>4</sup>l'imprimante pour étiquette possède son propre système de contrôle indépendant de la ligne

### **c. Stratégie de tests**

La stratégie de tests est la phase initiale d'un projet, elle permet d'organiser les différentes étapes, sans négliger les prérequis nécessaires à une réalisation dans les bonnes conditions. Elle consiste à définir les tests qu'il est indispensable de conduire.

Cette stratégie doit permettre de répondre à quelques questions :

- Qu'est-ce qui sera testé ?
- Quelle organisation sera mise en œuvre ?
- Quel est le périmètre des tests ?

et quelques exigences :

- Elle doit intégrer la notion de risque, c'est-à-dire que les tests sélectionnés sont basés sur une analyse de risque. La criticité du système précédemment établie sert de référence pour le choix de tests opérationnels.
- Elle doit être centrée sur son but (objectif à atteindre), c'est-à-dire que l'on connaît le résultat à obtenir (attendu). Le test sera conforme uniquement si le résultat attendu est atteint.
- Elle doit être « collaborative » avec les parties prenantes, chaque rôle et responsabilité est clairement identifié. C'est un travail complexe nécessitant une approche pluridisciplinaire.

(Drecq, 2017)

Mise en application pour la qualification de la ligne de reconditionnement, la stratégie de tests identifie en premier lieu les étapes du projet ; soit la QI, la QO et la QP.

Pour chacune des étapes sont définis ensuite, le périmètre, les responsabilités, les prérequis et la documentation nécessaires à leur démarrage. La couverture du test y est également renseignée ; elle est vaste pour laisser une certaine souplesse lors du déploiement des tests. Les tests de QI doivent par exemple couvrir l'ensemble de l'infrastructure électrique (raccordements électrique) et pneumatique de l'équipement qui est indispensable au fonctionnement de l'équipement. Au niveau des tests de QO et de QP les tests doivent couvrir les fonctions énumérées dans la criticité du système telles que les fonctions d'impression ou de contrôle des impressions

La stratégie de tests est présentée dans le tableau 7.

**Tableau 7 : Présentation de la stratégie de tests**

<b>Type de test</b>	<b>Applicable (Oui/Non)</b>	<b>Responsabilité</b>	<b>Environnement</b>	<b>Prérequis</b>	<b>Documentation</b>	<b>Couverture du test</b>
Qualification d'installation	Oui	Responsable Maintenance Pharmacien Qualité	Production	- Tous les équipements installés - Formation du personnel aux équipements	- Module de formation /Modes opératoires disponibles - Protocoles et rapports de tests de QI disponibles	Vérifier que toutes les infrastructures critiques sont qualifiées (QI) sur l'environnement production
Qualification opérationnelle	Oui	Responsable Atarex Pharmacien Qualité	Production	- Tous les équipements installés -QI réalisée et conforme - Formation du personnel aux équipements	- Module de formation /Modes opératoires disponibles - Protocoles et rapports de tests de QO disponibles	Vérifier que toutes les infrastructures critiques sont opérationnelles pour une mise en production de la ligne
Qualification de performance	Oui	Responsable Atarex Pharmacien Qualité	Production	Tous les équipements installés -QO réalisée et conforme - Formation du personnel aux équipements	- Module de formation /Modes opératoires disponibles - Protocoles et rapports de tests de QP disponibles	Vérifier que toutes les infrastructures critiques sont performantes pour une mise en production de la ligne

## **d. Stratégie de déploiement**

La stratégie de déploiement suit directement la stratégie de tests, elle est centrée sur des fonctions précises à tester. Chaque fonction est clairement identifiée avec son libellé. La criticité et l'intérêt de la fonction à tester y sont justifiés et le fonctionnement attendu y est expliqué.

Les tableaux 8, 9, 10 et 11 présentent les fonctions retenus pour les tests concernant respectivement la conception, les fonctions à vérifier, l'exploitation et les « autres catégories ». C'est tableaux présentent seulement les catégories de test que l'on retrouvera dans la QO et QP.

L'orientation rétrospective de la qualification nous a permis de ne pas inclure les tests d'installation. Le recul sur l'utilisation de l'équipement, l'absence d'intervention de maintenance liée à un dysfonctionnement et une maintenance préventive contractualisée et correctement suivi sont suffisamment pertinents pour attester que l'installation de l'équipement est conforme. Une simplification de la stratégie de déploiement pour les tests d'installation n'exclue pas l'établissement d'un protocole de QI, qui apportera la preuve documentée de la conformité (rapport de QI).

Le choix des tests, ce fait en accord avec l'analyse de risque précédemment réalisée. L'établissement de la criticité du système permet dans un premier temps d'identifier les fonctions principales puis de déterminer leur impact pharmaceutique. Cependant elle se limite aux fonctions « opérationnelles » (impressions, détections, contrôles...) qui impactent le produit fini.

Il est également important de maîtriser l'accès à l'utilisation des équipements pour limiter le risque d'erreur et l'utilisation frauduleuse. Un système de mot de passe permet de restreindre le champ d'action d'un utilisateur en fonction de sa qualification. Par exemple, une personne qualifiée uniquement à la manipulation de la ligne n'aura pas accès aux menus permettant de paramétrer ou de modifier les données de production.

En plus des tests visant à maîtriser la conformité du produit fini et l'accès à l'équipement, il est important de s'assurer de la sécurité du personnel qui travaille sur la ligne. Ainsi, les sécurités opérateurs, telles que les carters de protection, les arrêts d'urgences feront l'objet de tests.

Ainsi, la stratégie est basé sur trois piliers de choix qui sont :

- La conformité du produit fini (sécurité patient)
- L'accessibilité aux fonctions de la ligne
- La sécurité des opérateurs

La finalité de la stratégie consiste en l'obtention d'une « autorisation d'utilisation de la machine » écrite qui donnera l'ensemble des fonctionnalités des équipements et leurs limites d'utilisation. Ce document est nécessaire à la conclusion du projet (vérification des QI/QO/QP, des données, de la formation des opérateurs et leurs accès, de la présence de procédures de maintenance, etc...) et est obligatoire pour la mise en production du système.

❖ **Tests de conception retenus :**

**Tableau 8 : Présentation des tests de conception**

<b>Libellé de la fonction</b>	<b>Criticité</b>	<b>N° de Test</b>	<b>Justification</b>	<b>Attendus</b>
Interface opérateur	m	1	Vérification des compteurs d'étuis conformes et d'étuis non conformes	Gestion correcte des éjections et incrémentation des compteurs selon conformité de l'étui contrôlé
Mot de passe d'accès sur vigneteuse	M	2	Vérifier l'accessibilité des différents menus en fonctions des mots de passe	Autorisation d'accès selon les mots de passe
Mot de passe niveau d'accès sur le module MTS GTS	M	11	Vérifier l'accessibilité des différents menus en fonction des mots de passe	Autorisation d'accès selon les mots de passe

❖ Tests de fonctions à vérifier :

Tableau 9 : Présentation des tests des fonctions à vérifier

Libellé de la fonction	Criticité	N° de Test	Justification	Attendus
Sécurité des machines et opérateurs	C	5	Garantir la sécurité des opérateurs et le fonctionnement de l'équipement suite à dysfonctionnement	Fonctionnement des arrêts d'urgence, des sécurités des carters, des détections bourrage machine, etc...
Sécurité positive des arrêts d'urgence	M	6	S'assurer qu'un étui présentant un défaut au moment du dysfonctionnement ne passe pas en production	En cas de coupure d'alimentation et de remise en service, l'installation doit éjecter la totalité des produits présents sur l'équipement lors de l'apparition du défaut
Détections diverses	m	7	S'assurer du bon fonctionnement des détections de l'équipement (fin de rouleau etc...)	Tester les détections contribuant à un fonctionnement optimum de l'équipement
Sécurités pharmaceutiques	C	8	S'assurer que les risques d'étuis non conformes, ou risques pharmaceutiques sont maîtrisés	Tester le fonctionnement des détections ou des fonctions générant une éjection, une alarme, un arrêt
Sécurité positive des sécurités pharmaceutiques	C	9	S'assurer que les risques d'étuis non conformes, ou risques pharmaceutiques sont maîtrisés	En cas de dysfonctionnement d'une sécurité pharmaceutiques, un produit ne peut pas passer en production.

❖ Tests de fonctionnalité d'exploitation retenus :

Tableau 10 : Présentation des tests d'exploitation

Libellé de la fonction	Criticité	N° de Test	Justification	Attendus
Fonctionnement en mode automatique sans sérialisation	M	3	Fonctionnement général de la vigneteuse	Déroulement correct du processus en mode classique <b>sans</b> sérialisation
Fonctionnement en mode automatique avec sérialisation	M	12	Fonctionnement général de la vigneteuse	Déroulement correct du processus en mode classique <b>avec</b> sérialisation
Fonctionnement en mode réglage	M	4	Fonctionnement en mode réglage	Marche sans les sécurités carters, inhibition de l'éjecteur, sécurités pharmaceutiques actives

❖ Autres catégories :

Tableau 11 : Présentation des autres tests

Libellé de la fonction	Criticité	N° de Test	Justification	Attendus
Impression des rapports	C	13	Assurer la traçabilité des productions faites	Impressions des différents rapports
Q.P	C	13	S'assurer de la conformité des étuis	Respect des exigences et critères d'acceptation
Data Man 8000 Serie	C	10	Ecarter les risques de MIX-UP. Identifier les références des produits, articles de conditionnement	Constater la prise en compte des références conformes et le rejet d'une référence non conforme

## **E. Le protocole de QI** (Laboratoire Sanofi, 2016)

Les tests de Qualification d'Installation permettent d'attester que la vigneteuse et la banderoleuse sont installées conformément aux spécifications des plans physiques, pneumatiques et électriques transmis par le fournisseur.

Ces tests permettent aussi de vérifier que tous les éléments organisationnels et matériels nécessaires aux Qualifications Opérationnelle et de Performance sont réunis pour leur réalisation.

La Qualification d'installation appliquée à la ligne de reconditionnement contient trente-cinq tests de vérification concernant :

- les raccordements électriques
- les raccordements pneumatiques
- les différents numéros d'identification des machines (série, immo)
- la documentation nécessaire à la QI (procédure, mode opératoire, dossiers des ouvrages exécutés, documents de formation)

La ligne de reconditionnement fonctionne, avec une alimentation électrique. Le principal test d'installation consiste à contrôler les raccordements électriques selon les schémas électriques présents de le dossier des ouvrages exécutés (DOE) fournit par le fournisseur.

La réalisation de ce contrôle, nécessite la mise hors tension de la ligne et donc l'arrêt de la production. La ligne ne tourne pas en continu, il était donc assez simple de trouver un créneau qui ne perturbe pas la production.

Il nécessite également, l'intervention de personnel qualifié pour manipuler et vérifier les montages électrique (service maintenance). La présence du service HSE est requise pour s'assurer que le montage respecte les normes de sécurité (vis-à-vis de l'opérateur) ainsi qu'un représentant production pour manipuler la ligne et un représentant qualification pour superviser le test.



La ligne est équipée d'indicateurs lumineux indiquant la mise sous tension des équipements. Une lumière verte signifie que l'équipement est en marche. La conformité du test s'observe lorsque le bouton « on » est activé et que l'indicateur lumineux est au vert.

Le contrôle des raccordements pneumatiques suit la même démarche et concernant la vérification des numéros d'identification et de la documentation, le représentant qualification aidé du service Assurance Qualité (service en charge de la gestion documentaire) suffit au contrôle.

Les tableaux 12 et 13 résument les tests de QI de la vigneteuse et de la banderoleuse.

**Tableau 12 : Tests de QI de la vigneteuse**

	Références et / ou lieu de classement	conformité	Nom et Signature	Date
Raccordements électriques aux différents réseaux effectués et identifiés : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alimentation générale</li> <li>• Protection de l'alimentation générale</li> <li>• Caractéristiques électriques (Puissance – Consommation)</li> <li>• Départ électriques machines</li> <li>• Connexion de la ligne à la Wolke</li> <li>• Cohérence des plans transmis par les fournisseurs</li> </ul>				
Raccordement pneumatiques aux différents réseaux effectués et identifiés				
Raccordement physiques aux différents réseaux				
Identification des arrivées électriques				
Numéro d'immo de la vigneteuse				
Numéro d'immo de la caméra de sérialisation				
Numéro de série vigneteuse				
Numéro de série caméra sérialisation				

Numéro de série de chaque tête d'impression				
Numéro de série de l'imprimante Zebra				
Numéro du cahier de route				
DOE papier et manuels de formation fournisseur archivés à l'Assurance Qualité et à la Maintenance				
DOE papier et manuels de formation fournisseur archivés à l'Assurance Qualité et à la Maintenance				
DOE informatique des plans et manuels de formation fournisseur archivés à l'Assurance Qualité et à la Maintenance				
DOE informatique des plans et manuels de formation fournisseur archivés à l'Assurance Qualité et à la Maintenance				
Fiche et plan de formation du personnel				
Numéro MO utilisation				
Numéro MO vide de ligne				
Numéro PG Maintenance de la ligne				
Batterie de sauvegarde programme : réf				
Copie des programmes automates, PC				

**Tableau 13 : Tests de QI de la banderoleuse**

	Références et / ou lieu de classement	conformité	Nom et Signature	Date
Raccordements électriques aux différents réseaux effectués et identifiés : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alimentation générale</li> <li>• Protection de l'alimentation générale</li> <li>• Caractéristiques électriques (Puissance – Consommation)</li> <li>• Départ électriques machines</li> <li>• Cohérence des plans transmis par le fournisseur</li> </ul>				
Raccordement pneumatiques aux différents réseaux effectués et identifiés				
Raccordement physiques aux différents réseaux effectués et identifiés				
Identification des arrivées électriques				
Numéro d'immo de la banderoleuse				
Numéro de série de la banderoleuse				
Numéro du cahier de route				
DOE papier et manuels de formation fournisseur archivés à l'Assurance Qualité et à la Maintenance				
DOE informatique des plans et manuels de formation fournisseur archivés à l'Assurance Qualité et à la Maintenance				
Fiche et plan de formation du personnel				
Numéro MO utilisation				
Numéro MO vide de ligne				
Numéro PG Maintenance de la ligne				

## **F. Les protocoles de QO** (Laboratoire Sanofi, 2016)

La Qualification Opérationnelle ne peut être réalisée qu'après l'approbation du rapport de Qualification d'Installation attestant de la conformité du système au niveau de son installation.

Les tests de Qualification Opérationnelle doivent prouver que l'ensemble des fonctionnalités de la ligne de reconditionnement répond correctement aux attentes qui correspondent aux spécifications fonctionnelles issues des spécifications utilisateurs (URS) établies lors de la commande de l'équipement.

Treize tests ont été réalisés pour la vigneteuse (tableau 14) et deux pour la banderoleuse (tableau 15) en tenant compte de la conclusion de l'analyse de risques précédemment établie et de la stratégie de déploiement.

Pour la réalisation de l'ensemble des tests, la présence d'un représentant de la production pour manipuler la ligne et d'un représentant de la qualification pour superviser les tests est requise. Pour les tests liés à la sécurité des opérateurs, la présence d'un représentant HSE (hygiène sécurité environnement) est nécessaire.

La ligne de reconditionnement ne tourne pas en continu. Les tests ont été réalisés pour la plupart lors des périodes creuses pour perturber au minimum le planning de production. Si la réalisation du test était longue, de l'ordre d'une demi-journée, il fallait le prévoir, avec la production, suffisamment en avance pour bloquer le créneau. En cas de litige, la qualification prime sur la production car c'est un requis des BPDG et est donc susceptible d'être contrôlé lors d'une inspection pour les autorités de santé (française et internationales) ou en interne.

En cas de non-conformité d'un test, une action corrective est mise en place pour corriger le problème car la conformité de la QO, c'est-à-dire de l'ensemble des tests de QO est indispensable pour passer à l'étape de QP.

**Tableau 14 : Les 13 tests de QO de la vigneteuse**

	Références et / ou lieu de classement	Date essai 1	Date essai 2	Date essai 3	conformité
Vérification Interface opérateur	Test n°1				
Vérification Mots de passe niveau d'accès sur la vigneteuse	Test n°2				
Vérification Fonctionnement en mode automatique <b>sans</b> sérialisation	Test n°3*				
Vérification Fonctionnement en mode réglage	Test n°4				
Vérification Sécurités machine et opérateurs	Test n°5				
Vérification Sécurité positive des arrêts d'urgence	Test n°6				
Vérification Détections diverses	Test n°7				
Vérification Sécurités pharmaceutiques	Test n°8				
Vérification Sécurités positives des sécurités pharmaceutiques	Test n°9				
Vérification du Lecteur code à barres	Test n°10				
Vérification Mots de passe niveau d'accès sur les modules MTS et GTS	Test n°11				
Vérification Fonctionnement en mode automatique <b>avec</b> sérialisation	Test n°12				
Vérification impression des rapports	Test n°13				

Test n°1

**Objet :**

Ce protocole de Qualification Opérationnelle a pour objectif de démontrer que les compteurs nombre d'étuis rejetés et nombre d'étuis acceptés présents sur la vigneteuse relèvent de manière satisfaisante les informations réelles.

**Attendu :**

Le nombre d'étuis conformes réel (constaté physiquement) doit correspondre au nombre indiqué sur le compteur « codes lus corrects » et le nombre d'étuis avec un défaut de lecture doit correspondre avec celui du compteur « codes lus incorrects ».

**Méthode :**

- Préparer 30 étuis
- Générer des défauts sur 4 étuis parmi les 30 étuis
- Mettre en marche l'équipement
- Passer les étuis dans un ordre aléatoire
- Vérifier que le nombre d'étuis rejetés mentionné sur le pupitre correspond bien au nombre d'étuis réellement rejetés
- Récupérer les 30 étuis et les détruire
- Reporter dans le tableau correspondant du constat de vérification le résultat de chaque test

Test n°2

**Objet :**

L'objectif de ce protocole de qualification opérationnelle est de vérifier que la vigneteuse autorise ou non l'accès à des fonctions définies suivant des droits d'accès prédéterminés en fonction du statut de l'utilisateur.

**Attendu :**

L'accès à l'ensemble des fonctionnalités doit être autorisé en fonction du profil.

**Méthode :** Pour un administrateur de niveau 4 :

- Entrer le mot de passe du 4<sup>ième</sup> niveau
- Vérifier la possibilité d'accéder à tous les paramètres autorisés pour ce niveau, ainsi que ceux des niveaux précédents
- Reporter dans le tableau correspondant du constat de vérification le résultat de chaque test

### Test n°3

**Objet :**

La fonction d'impression de numéro de série n'étant pas présente sur la ligne lors de sa conception, le rajout de cette fonctionnalité doit être pris en compte indépendant des autres impressions. Un premier test doit prouver que l'ajout de cette option ne perturbe pas le fonctionnement de la ligne (test 3) et un deuxième test (test 12) montrera l'efficacité de cette nouvelle option.

L'objectif de ce protocole est de vérifier le fonctionnement de la vigneteuse SANS sérialisation et le maintien de la qualité d'impression des mentions variables et Datamatrix en fonction du mode de production choisi.

**Attendu :**

Les différentes détections et fonctions doivent permettre l'utilisation de l'équipement comme décrit dans les documents de référence. La conformité du test résulte du bon fonctionnement de l'ensemble des fonctions, impressions et dépose de vignettes acceptable ainsi qu'une éjection correcte des boîtes non conformes.

**Méthode :**

Plusieurs possibilités d'impression sont réalisables par la ligne, il faut s'assurer qu'aucune d'entre elles ne soit perturbée.

- Impression sur le dessus de la boîte
  - Datamatrix
  - Mentions variables (n° de lot, dates, CIP)
  - Ejection des boîtes non conformes
  
- Impression sur le côté de la boîte (idem)
- Vignetage
  - Dépose de vignette
  - Dépose de pastille d'inviolabilité

**Déroulement du test :**

- Mettre la machine en marche
- Détériorer quelques étuis (pour vérifier l'éjection)
- Alimenter la vigneteuse en étuis
- Vérifier pour les différents modes de fonctionnement, l'impression ou non du code CIP, de la date de péremption, du numéro de lot, du code Datamatrix et l'éjection des étuis non conformes
- Constater les résultats obtenus pour chaque test
- Reporter dans le tableau (annexe 1) correspondant du constat de vérification le résultat de chaque test

Test n°4

**Objet :**

L'objectif de ce protocole est de vérifier le fonctionnement en mode réglage (réglage manuel des équipements). Le mode réglage permet à l'opérateur de faire fonctionner manuellement la ligne en impulsion, au coup par coup, sans les carters, ni l'éjecteur (sécurité opérateur), mais en conservant les sécurités pharmaceutiques actives (les contrôles d'impression ou dépose de vignette).

**Attendu :**

L'éjecteur ne doit pas être sous pression (éjecteur inactif) et les sécurités pharmaceutiques doivent être actives (contrôle des impressions). Le test est conforme, si la machine s'arrête lors de la détection d'un défaut non éjecté.

**Méthodes :**

- Mettre la machine en mode production – Mode manuel
- Ouvrir les carters
- Mettre un étui à l'entrée de la vigneteuse.
- Mettre la machine en marche à l'aide du bouton coup/coup
- Vérifier l'impression du code Datamatrix et des codes CIP
- Vérifier la dépose de la vignette
- Vérifier le passage de l'étui en production



- Générer un défaut d'impression ou de dépose sur l'étui
- Mettre la machine en marche à l'aide du bouton poussoir coup/coup
- Vérifier l'arrêt de la machine pour défaut « contrôle éjection »
- Constater les résultats obtenus pour chaque test
- Reporter dans le tableau correspondant du constat de vérification le résultat de chaque test

#### Test n°5

##### **Objet :**

L'objet de ce protocole est de vérifier le fonctionnement des sécurités carters et arrêts d'urgence ayant pour but de garantir la sécurité des opérateurs ; il teste aussi les sécurités/détections permettant d'arrêter la marche de l'équipement si une anomalie de fonctionnement survient.

##### **Attendu :**

A chaque test, l'équipement doit s'arrêter et aucun dispositif ou système ne doit être en mouvement ; les actionneurs pneumatiques ne doivent plus être sous pression.

##### **Méthode :**

- Mettre la machine en marche
- Provoquer le test souhaité
- Constater l'arrêt immédiat de la machine, qu'aucun dispositif ou système n'est en mouvement et la mise à l'air libre des actionneurs pneumatiques
- Reporter dans le tableau correspondant du constat de vérification le résultat de chaque test

#### Test n°6

##### **Objet :**

Ce protocole a pour but de vérifier qu'en cas d'arrêt d'urgence, de coupure de secteur ou d'ouverture du carter, l'équipement éjecte la totalité des étuis présents dans la machine au redémarrage.

**Attendu :**

L'équipement en fonctionnement doit s'arrêter immédiatement lors d'un arrêt d'urgence, d'une coupure secteur et d'une ouverture du carter.

L'équipement doit éjecter l'ensemble des étuis situés sur la bande de transport avant le dispositif d'éjection lors du redémarrage.

**Méthode :**

- Démarrer l'équipement et générer un défaut sur un étui
- Provoquer une coupure secteur
- Constater l'arrêt immédiat de l'équipement
- Redémarrer l'équipement et constater l'éjection de la totalité des étuis présents dans l'équipement lors de la coupure secteur
- Reporter dans le tableau correspondant du constat de vérification le résultat du test
- Répéter l'ensemble du mode opératoire lors d'un arrêt d'urgence et lors d'une ouverture d'un carter en fonctionnement

Test n°7

**Objet :**

L'objectif de ce protocole est de vérifier le fonctionnement des détections de l'équipement dans sa globalité (fin du rouleau vignettes, espacement des étuis, présence d'étuis, bac à rejet plein, niveau d'encre...).

**Attendu :**

Les différentes détections et fonctions doivent permettre l'utilisation de l'équipement selon la description faite dans les documents de référence. Ce test sera conforme si toutes les détections déclenchent une alarme ou un arrêt de l'équipement.

**Méthode :**

- Observer et tester le fonctionnement de chaque détection en suivant le processus de l'équipement
- Constater les résultats obtenus pour chaque test
- Reporter dans le tableau correspondant du constat de vérification les résultats constatés

## Test n°8

### **Objet :**

L'objectif de l'essai est de s'assurer que les risques d'étuis non conformes ou les risques pharmaceutiques sont maîtrisés (détection manque vignette sur l'étui, détection défaut de lecture du code Datamatrix, détection absence des codes CIP...).

### **Attendu :**

Toutes les fonctions et détections testées doivent générer une alarme, un arrêt ou une éjection pour que la vérification soit déclarée conforme.

### **Méthode :**

#### Détection manque vignette sur l'étui :

- Arrêter l'équipement
- Enlever une vignette de la bande
- Démarrer l'équipement
- Constater l'éjection de l'étui non conforme dans le bac de récupération
- Reporter les résultats dans le tableau correspondant du constat de vérification

#### Détection défaut de lecture du code Datamatrix :

- Arrêter l'équipement
- Altérer le code imprimé sur l'étui
- Démarrer l'équipement
- Constater l'éjection de l'étui non conforme dans le bac de récupération
- Reporter les résultats dans le tableau correspondant du constat de vérification

#### Détection défaut de lecture des codes CIP :

- Arrêter l'équipement
- Altérer la mention imprimée sur l'étui
- Démarrer l'équipement
- Constater l'éjection de l'étui non conforme dans le bac de récupération
- Reporter les résultats dans le tableau correspondant du constat de vérification

#### Détection absence des codes CIP :

- Arrêter l'équipement
- Masquer la totalité du code de l'étui
- Démarrer l'équipement
- Constater l'éjection de l'étui non conforme dans le bac de récupération
- Reporter les résultats dans le tableau correspondant du constat de vérification

#### Contrôle éjection étuis non conformes :

- Arrêter l'équipement
- Débrancher le dispositif d'éjection
- Créer un défaut sur un étui générant une éjection
- Démarrer l'équipement
- Constater l'arrêt de la machine pour non détection de l'éjection, lors du passage de l'étui non conforme
- Récupérer l'étui non conforme et redémarrer l'équipement
- Reporter les résultats dans le tableau correspondant du constat de vérification.

### Test n°9

#### **Objet :**

L'objet du test consiste à vérifier que les sécurités pharmaceutiques sont branchées en sécurité positive, de façon à ce que les non-changements d'état des détections (signal toujours à 1 ou toujours à 0) provoquent l'arrêt de l'équipement. Le but est de faire un état des lieux des branchements de ces détections.

#### **Attendu :**

Toutes les détections devraient être branchées en sécurité positive : une détection en panne (débranchée par exemple) ou mal réglée (toujours activée) doit arrêter l'équipement.

#### **Méthode :**

- Dérégler la détection à tester de façon à ce que son état soit toujours au 0 logique
- Mettre en marche l'équipement
- Constater l'arrêt de l'équipement

- Régler la détection de façon à ce qu'elle détecte comme à l'origine
- Mettre en marche l'équipement
- Constater le fonctionnement correct de la détection
- Arrêter l'équipement
- Dérégler la détection à tester de façon à ce que son état soit toujours au 1 logique
- Mettre en marche l'équipement
- Constater l'arrêt de l'équipement
- Régler la détection de façon à ce qu'elle détecte comme à l'origine
- Mettre en marche l'équipement
- Constater le fonctionnement correct de la détection
- Reporter dans le tableau correspondant du constat de vérification le résultat du test

### Test n°10

#### **Objet :**

Ce protocole a pour objectif de vérifier la prise en compte des références d'articles saisies sur le lecteur de code data matrix ou code à barre de la douchette DataMan 8000 Series afin de décommissionner les boîtes endommagées après leur sortie de vignetteuse.

#### **Attendu :**

Le lecteur de code sera qualifié si la lecture des codes validés est correcte et s'il est impossible de lire les codes endommagés.

#### **Méthode :**

- Se connecter au GTS
- Ouvrir l'application « Identifier »
- Scanner un code à barre validé par Axicon compagny (code barre de référence)
- Scanner un data matrix validé par l'assurance qualité (data matrix de référence) via le lecteur d'Axicon compagny
- Scanner un code à barre avec une partie manquante
- Scanner un code à barre avec une partie endommagée
- Scanner un data matrix validé sur lequel plusieurs points noirs ont été ajoutés
- Reporter dans le tableau correspondant du constat de vérification le résultat du test

## Test n°11

### **Objet :**

L'objectif de ce protocole est de vérifier que le système applicatif (GTS) autorise ou non l'accès à des fonctions définies suivant des droits prédéterminés.

### **Attendu :**

Un mot de passe de niveau donne accès aux fonctionnalités de niveau 1 et un mot de passe de niveau 2 donne accès aux fonctionnalités de niveau 1 et 2.

### **Méthode :**

#### 1<sup>er</sup> niveau d'accès – Superviseur :

- Entrer le mot de passe du 1er niveau
- Vérifier la possibilité d'accéder à tous les paramètres autorisés pour ce niveau
- Essayer d'accéder à un paramètre du niveau supérieur
- Constater l'apparition d'un message indiquant que ce mot de passe est insuffisant pour y accéder
- Reporter dans le tableau correspondant du constat de vérification le résultat de chaque test

#### 2<sup>ième</sup> niveau d'accès administrateur :

- Entrer le mot de passe du 2ième niveau
- Vérifier la possibilité d'accéder à tous les paramètres autorisés pour ce niveau, ainsi qu' à ceux du niveau précédent
- Essayer d'accéder à un paramètre du niveau supérieur
- Constater l'apparition d'un message indiquant que le mot de passe est insuffisant pour y accéder
- Reporter dans le tableau correspondant du constat de vérification le résultat de chaque test

## Test n°12

### **Objet :**

L'objectif de l'essai est de vérifier le fonctionnement de la vigneteuse, la qualité d'impression des codes CIP, du code Datamatrix et de la numérotation unique (sérialisation) en fonction du mode de production choisi.

**Attendu :**

Lors du mode de fonctionnement avec sérialisation, l'ensemble du processus d'identification des étuis doit se faire selon les résultats attendus souhaités.

**Méthode :**

- Mettre la machine en marche
- Alimenter la vigneteuse en étuis
- Vérifier pour les différents modes de fonctionnement, l'impression ou non des codes CIP, de la date de péremption, du numéro de lot, du code Datamatrix , du numéro de sérialisation et enfin l'éjection des étuis non conformes
- Sélectionner une boîte sérialisée puis la décommissionner
- Constater les résultats obtenus pour chaque test
- Reporter dans le tableau correspondant du constat de vérification le résultat de chaque test

Test n°13

**Objet :**

L'objectif de ce protocole est de vérifier l'édition des rapports de production afin d'assurer la traçabilité et de documenter les productions réalisées avec la sérialisation.

**Attendu :**

Vérifications des différents rapports réalisés lors des tests de QO.

**Méthode :**

- A partir du module GTS, sélectionner le rapport de production souhaité
- Vérifier le rapport à fournir aux autorités ayant demandé une production sérialisée (rapport avec la totalité des informations utiles à la sérialisation)
- Vérifier la liste des numéros des étuis lus conformes et les étuis produits
- Vérifier qu'il n'y a pas de numéros d'étuis non-conformes dans le rapport « code étuis conformes »,
- Editer les différents rapports pour les joindre au test
- Reporter dans le tableau correspondant du constat de vérification le résultat du test

**Tableau 15 : Résumé des 2 tests de QO de la banderoleuse**

	Références et / ou lieu de classement	Date essai 1	Date essai 2 (si nécessaire)	Date essai 3 (si nécessaire)	conformité
Sécurité machine + opérateur	Test n°1				
Détection diverses	Test n°2				

### Test n°1

**Objet :**

L'objet de ce protocole est de vérifier le fonctionnement des sécurités carters et arrêts d'urgence ayant pour but de garantir la sécurité des opérateurs ; il vérifie aussi les sécurités/détections permettant d'arrêter la marche de l'équipement si une anomalie de fonctionnement survient.

**Attendu :**

A chaque test, l'équipement doit s'arrêter et aucun dispositif ou système ne doit être en mouvement, les actionneurs pneumatiques ne doivent plus être sous pression.

**Méthode :**

- Mettre la machine en marche
- Provoquer le test souhaité (sécurité opérateur, sécurité machine)
- Constater l'arrêt immédiat de la machine, qu'aucun dispositif ou système n'est en mouvement et la mise à l'air libre des actionneurs pneumatiques
- Reporter dans le tableau correspondant du constat de vérification le résultat de chaque test



## Test n°2

### **Objet :**

L'objectif de ce protocole est de vérifier le fonctionnement des détections de l'équipement dans sa globalité (rangée complète, pile complète, rupture bobine, fin de bobine, poussoir start, stop et reset).

### **Attendu :**

Les différentes détections et fonctions doivent permettre l'utilisation de l'équipement selon la description faite dans les documents de référence.

### **Méthode :**

- Observer et tester le fonctionnement de chaque détection en suivant le processus de l'équipement
- Constater les résultats obtenus pour chaque test
- Reporter dans le tableau correspondant du constat de vérification les résultats constatés

## **G. Le protocole de QP** (Laboratoire Sanofi, 2016)

L'objectif de ce protocole de tests de Qualification de performance est de vérifier que la vigneteuse respecte bien les paramètres auxquels elle est destinée, à l'échelle de lots de production. Il contrôle aussi les impressions sur les étuis, la pose de pastilles d'inviolabilité et le vignettage des étuis qui doivent répondre aux exigences et aux critères d'acceptation du processus de conditionnement sur la durée d'un ordre de fabrication (OF).

Le conditionnement doit être effectué en respectant le choix des paramètres de conduite définis lors des tests de Q.O. Les prélèvements effectués au cours de la production doivent subir les tests définis dans le protocole de qualification des performances (document de référence) et respecter les obligations (limites d'acceptation).

De plus, chaque fonctionnalité doit faire l'objet de trois tests de QP pour être validée.

### Déroulement des tests :

Un lot est lancé en production pour une ou plusieurs fonctionnalités (impression de vignettes, pose de vignettes pré-imprimées data matrix, n° de série, pose de pastilles d'inviolabilité etc...)

Pour chaque prélèvement, il faut reporter sur la feuille de résultats, le numéro de ce dernier, la date et l'heure à laquelle il est fait.

Pour chaque étui prélevé, il faut rechercher les défauts indiqués sur la feuille de résultats.  
(Annexe 2)

### Déroulement des prélèvements :

Il faut prélever des échantillons en début, milieu et fin d'ordre de fabrication selon le plan imposé. (Annexe 2)

Puis, contrôler chaque paramètre suivant la liste des défauts recherchés indiquée sur la feuille de résultats.

Et pour finir, la totalité des défauts constatés est relevées sur le rapport de QP.

### Determination des limites d'acceptation :

Les limites d'acceptation sont définies en fonction de la criticité du défaut et de la taille du lot de test. A chaque degré de criticité est associé un niveau de qualité acceptable (NQA) qui déterminera la limite d'acceptation selon la norme ISO 2859 (International Standard Organisation, 2001).

La criticité est établie sur trois niveaux : mineur, majeur et critique, définis dans le tableau 16 ci-dessous. La valeur du niveau de qualité acceptable en fonction de la criticité est présentée dans le tableau 17. Elle est choisie en se basant sur l'expérience des acteurs et du contexte de travail. La valeur varie de 0,065 à 6,5 comme énoncé dans la table B de la norme ISO 2859 (tableau 18).

La quantité de boîtes à prélever pour constituer l'échantillon prend en compte la taille de l'échantillon et le niveau d'inspection générale, défini par les acteurs de la qualification, allant de 1 à 3. La table A de la norme ISO 2859 (tableau 18) permet ainsi de déterminer la taille de l'échantillon.

La table B (tableau 18) permet de déterminer la valeur d'acceptation et la valeur de rejet du test, c'est à dire le nombre de boîtes défectueuses acceptées (test conforme) et le nombre de boîtes défectueuses entraînant la non conformité du test.

**Tableau 16 : Présentation de la criticité des défauts de la QP**

STRUCTURES A ANALYSER	TYPES DE DEFAUTS	NATURE DES DEFAUTS A RECHERCHER
<b>ETUIS</b>	<u><b>Critiques</b></u>	<b>Absence d'une ou plusieurs mentions variables (n° de lot, n° de sérialisation, n° de CIP, data matrix)</b>
	<u><b>Majeurs</b></u>	<b>Mentions variables non lisibles Code Datamatrix non lisible Absence de vignette Absence d'une ou des 2 pastilles d'inviolabilité</b>
	<u><b>Mineurs</b></u>	<b>Etuis endommagés Divers (étuis sales etc...)</b>

**Tableau 17 : Présentation du NQA en fonction de la criticité**

STRUCTURES A ANALYSER	TYPES DE DEFAUTS	NIVEAU ACCEPTABILITE (NQA)	QUANTITE MINI A PRELEVER	CRITERE ACCEPTATION / REJET (A/R)
<b>ETUIS</b>	<i>Critiques</i>	0,4	Selon la quantité de l'OF	Selon la quantité de l'OF
	<i>Majeurs</i>	1		
	<i>Mineurs</i>	2,5		

Tableau 18 : Critère d'acceptation selon la norme ISO 2859 (International Standart Organisation, 2001)

SAMPLE SIZE CODE LETTERS							
Lot size	General Inspection levels			Special Inspection levels			
	I	II	III	S1	S2	S3	S4
2 to 8	A	A	B	A	A	A	A
9 to 15	A	B	C	A	A	A	A
16 to 25	B	B	D	A	A	B	B
26 to 50	C	D	E	A	B	B	C
51 to 90	C	E	F	B	B	C	C
91 to 150	D	F	G	B	B	C	D
151 to 280	E	G	H	B	C	D	E
281 to 500	F	H	J	B	C	D	E
501 to 1200	G	J	K	C	C	E	F
1201 to 3200	H	K	L	C	D	E	G
3201 to 10000	J	L	M	C	D	F	G
10001 to 35000	K	M	N	C	D	F	H
35001 to 150000	L	N	P	D	E	G	J
150001 to 500000	M	P	Q	D	E	G	J
500000 and over	N	Q	R	D	E	H	K

TABLE A

		SINGLE SAMPLING PLANS FOR NORMAL INSPECTION													
Sample size code letter	Sample size	Acceptable quality levels (normal inspection)													
		0,065	0,1	0,15	0,25	0,4	0,65	1,0	1,5	2,5	4	6,5			
		Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re
A	2														
B	3														
C	5														
D	8														
E	13														
F	20														
G	32														
H	50														
J	80														
K	125														
L	200														
M	315														
N	500														
P	800	1	2	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15
Q	1250	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15	21	22
R	2000	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15	21	22		

↑ Use first sampling plan below arrow. If sample size equals, or exceeds, lot or batch size, do 100% inspection.  
 ↓ Use first sampling plan above arrow.

Ac Acceptance number  
 Re Rejection number

TABLE B

Exemple :

En utilisant la TABLE A, pour un lot de taille compris entre 3201 et 10000 unités et un niveau d'inspection générale choisit à 2, le « code lettre » indiquant la taille de le l'échantillon est « L ». On reporte le « code lettre L » dans la TABLE B pour obtenir la quantité minimum à échantillonner, soit pour cet exemple 200. En croisant cette valeur avec le NQA établi, on obtient la valeur d'acceptation et la valeur de rejet du test. Ainsi, pour un NQA de 2,5, le test sera accepté si maximum 10 non-conformités sur 200 se produisent (valeur d'acceptation : 10 ; valeur de rejet : 11).

La qualification est un processus long et complexe. La figure 9 ci-dessous récapitule la succession des étapes clés documentées du projet.

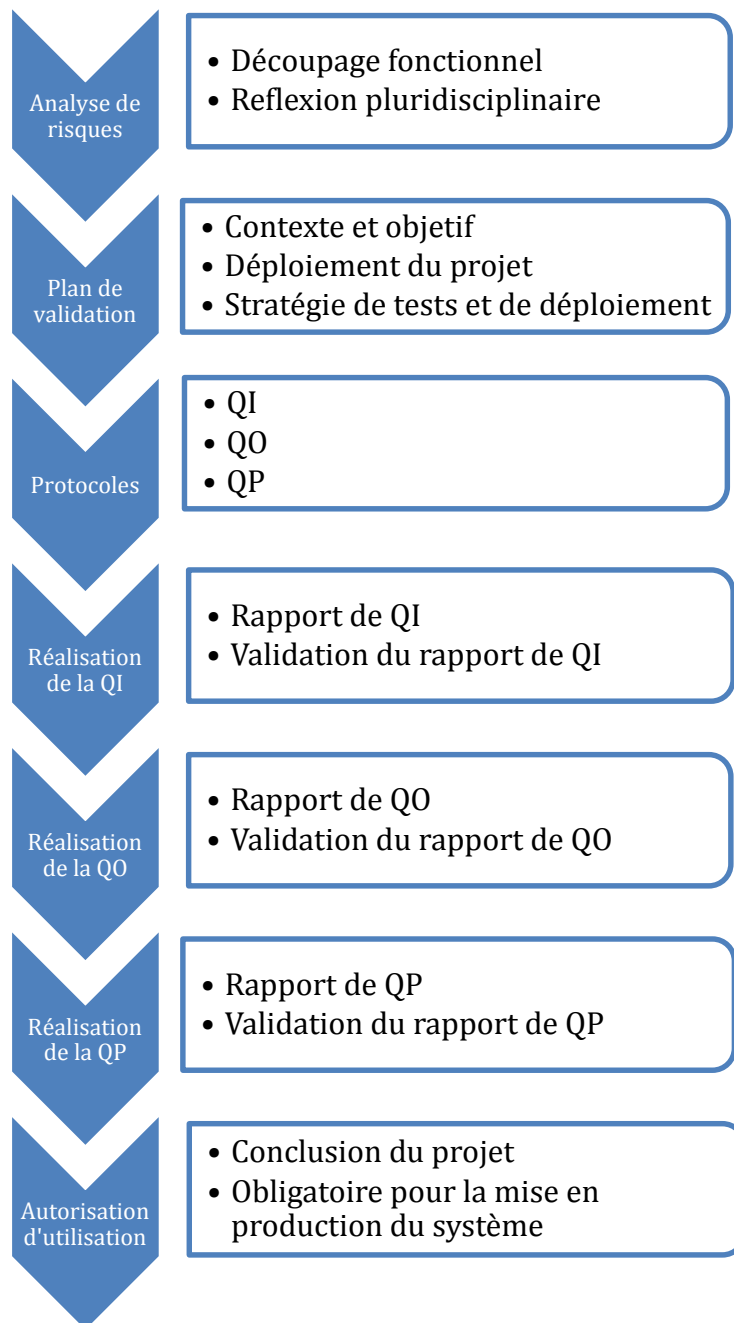


Figure 9 : Récapitulatif des étapes de la qualification

# Conclusion

La qualification est une pratique professionnelle obligatoire qui s'applique à tout nouvel équipement, local, utilité ou système mis en place ou ayant subi une modification notable.

Son objectif est de fournir une preuve documentée de la fiabilité et de la robustesse de l'équipement à produire des résultats conformes, à un très haut niveau de qualité indispensable dans l'industrie pharmaceutique.

De nos jours, la qualification est un pilier de l'assurance qualité permettant de maîtriser le fonctionnement d'un équipement, de connaître ses points critiques et ses tolérances acceptables, et ce, dans le but de contrôler et d'anticiper les dérives.

Au-delà de l'aspect réglementaire imposé par les BPF, par différentes lignes directrices ou référentiels, la qualification prend en compte la dimension éthique de l'industrie pharmaceutique pour mettre sur le marché des produits dont la qualité est garantie.

De plus, l'enjeu économique de la qualification est indéniable ; maîtriser le fonctionnement d'un équipement entraîne une diminution des non-conformités, des rejets ou toute autre erreur qui peut lui être attribuée, entraînant des coûts supplémentaires pour l'entreprise pharmaceutique.

La qualification rétrospective d'une ligne de reconditionnement, doit être fondée sur une analyse des événements antérieurs, justifiant la conformité des lots libérés, avant qualification. L'établissement des différents protocoles (QI, QO, QP) découle d'une connaissance de l'équipement et du procédé de reconditionnement.

Une analyse de risques impliquant un groupe pluridisciplinaire permet de s'assurer que l'ensemble des fonctionnalités critiques d'un point de vue technique, sécuritaire et pharmaceutique soient évaluées.

Cependant, la qualification rétrospective tend à être de moins en moins utilisée au profit de la qualification prospective ou de la qualification concomitante qui paraissent plus appropriées au système actuel de management de la qualité. En effet, ce dernier se veut proactif et fondé sur la gestion du risque et de la maîtrise de la qualité tout au long du cycle de vie du médicament.

# Bibliographie

Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. (2014). *Bonnes Pratiques de Fabrication Bulletin Officiel 2014/1 bis 284p.*

Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. (2014). *Bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain 34p.*

ANSM. (2013). Synthèse d'inspection. *Activités de reconditionnement et de distribution de matières premières à usage pharmaceutique 14p.*

CSP. (2012). *Code de la santé publique - Article L5138-2.* Consulté le 01 31, 2017, sur [legifrance.gouv](http://legifrance.gouv):

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006690167&dateTexte=&categorieLien=cid>

Do, B. (2016). Université Paris Sud - Master II "Management de la Qualité" . *Les Bonnes Pratiques de Fabrication.* Châtenay Malabry.

Drecq, V. (2017). *Recettes, Tests et Qualifications.* From ConseilOrga: <http://www.conseilorga.com/publications/recettes-tests-et-qualifications>

European Commision. (2015). Eudralex Volume 4 UE Guideline for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. *Annexe 15 Qualification and validation .*

European Medicines Agency. (2017). *Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions.* Récupéré sur [ema.europa](http://ema.europa):

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/02/WC500162136.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500162136.pdf)

ICH Harmonised Tripartite Guideline. (2005). INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. *Quality Risk Management Q9 23p.*

- ICH Harmonised Tripartite Guideline. (2008). INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. *Pharmaceutical Quality System Q10* 21p.
- ICH Harmonised Tripartite Guideline. (2009). INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. *Pharmaceutical Development Q8 (R2)* 28p.
- International Standard Organisation. (2001). ISO 2859-1. *Règles d'échantillonnage pour les contrôles par attributs —Partie 1:Procédures d'échantillonnage pour les contrôles lot par lot, indexés d'après le niveau de qualité acceptable (NQA)*.
- International Standard Organisation. (2007). ISO 22716 - Cosmétiques - Bonnes pratiques de fabrication (BPF) - Lignes directrices relatives aux bonnes pratiques de fabrication 23p .
- ISO. (2015). *ISO 9000 - Management de la Qualité*.
- Laboratoire Sanofi. (2016). *Documents de Qualification* . Croissy Beaubourg.
- PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION PIC/S. (2007). PI 006-3. *VALIDATION MASTER PLAN INSTALLATION AND OPERATIONAL QUALIFICATION NON-STERILE PROCESS VALIDATION CLEANING VALIDATION*.
- Roché, Y. (2011, mars 2). *Les nouveaux concepts de gestion de la qualité pharmaceutique ICH Q8, Q9 et Q10*. Consulté le janvier 5, 2017, sur Académie Nationale de Pharmacie: [http://www.acadpharm.org/dos\\_public/ROCHE\\_Yves\\_2011.03.02.pdf](http://www.acadpharm.org/dos_public/ROCHE_Yves_2011.03.02.pdf)
- Rudolph, J. S., & Sepelyak, R. J. (2003). *Pharmaceutical Process Validation. Part 5 : Validation of Solid Dosage Forms*. Macel Dekker inc. pp198-229
- The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. (2001). *Note for Guidance on Process Validation* 7p.
- U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. (2011). *Guidance for Industry, Process Validation: General Principles and Practices* 22p.



United States Pharmacopeia. (2013). USP 36. *General Information / 1079 - Good Storage and Shipping Practices* 32p.

US Department of Health and Human services. (2017). *CFR - Code of Federal Regulations Title 21 PART 211 CURRENT GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICALS*. Récupéré sur US Food and Drug Administration: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=211>

US Department of Health and Human services. (2017). *CFR - Code of Federal Regulations Title 21 PART 820 QUALITY SYSTEM REGULATION*. Récupéré sur US Food and Drug Administration.

US Department of Health and Human servicesUS Food and Drug Administration. (2017). *CFR - Code of Federal Regulations Title 21 PART 210 CURRENT GOOD MANUFACTURING PRACTICE IN MANUFACTURING, PROCESSING, PACKING, OR HOLDING OF DRUGS; GENERAL*. Récupéré sur US Food and Drug Administration: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=210>

Wautelet, A. (2010). Master Pharmacie Galénique Industrielle, Laboratoire de Pharmacotechnie Industrielle, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques. *La qualification des équipements et installations pharmaceutiques*. Lille.

World health Organisation. (1997). *WHO/VSQ/97.02 Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) Partie 2 : Validation* pp1-8.

World Health Organisation. (2003). WHO Technical Report Series 917. *WHO EXPERT COMMITTEE ON SPECIFICATIONS FOR PHARMACEUTICAL PREPARATIONS* 129p.

World Health Organization. (2011). WHO Technical Report Series 961. *WHO EXPERT COMMITTEE ON SPECIFICATIONS FOR PHARMACEUTICAL PREPARATIONS Annex 3 WHO good manufacturing practices: main principles for pharmaceutical products* pp107-108.

## Annexe 1

Test de QO 3, tableau de résultat.

- Essai :
- Date et Heure de réalisation:.....
  - Température du box A:.....
  - Test réalisé par .....

Mode de fonctionnement testé	Résultats attendus	Conformité		
		C	NC	NA
Mode impression sans sérialisation sur le dessus	Impression des codes Datamatrix			
	Impression des mentions (code CIP, date de péremption et numéro de lot)			
	Ejection des étuis non conformes dans le bac de récupération			
Mode impression sans sérialisation sur le côté	Impression des codes Datamatrix			
	Impression des mentions (code CIP, date de péremption et numéro de lot)			
	Ejection des étuis non conformes dans le bac de récupération			
Mode « Autres » (vignettage / pastilles d'inviolabilité)	Dépose vignette			
	Dépose pastille d'inviolabilité			
	Ejection des étuis non conformes dans le bac de récupération			
Mode Réglage - Inhibitions	Inhibition de l'impression des codes Datamatrix			
	Inhibition de l'impression des mentions (code CIP, date de péremption et numéro de lot)			

- Observations lors de l'essai]
- Actions correctives a engager pour satisfaire le test:

## Annexe 2

### QP - Feuille de résultats

1. Type d'opération réalisée :

- Pastille d'inviolabilité
- Pose de vignette pré-imprimée
- Impression et pose de vignette
- Impression data matrix
- Impression n° de lot
- Impression date de péremption
- Impression date de fabrication
- Impression logo
- Impression n° de Sérialisation
- Autre : .....

2. Informations de production:

- Numéro de dossier de reconditionnement:.....
- Code GMID du produit:.....
- Libellé du produit:.....
- Date et heure d'exécution des tests: .....
- Température du box de reconditionnement :.....
- Cadence de la ligne :.....

3. Plan de prélèvement :

Numéro de prélèvement	Quantité a prélever (dépendante du NQA -Répartition homogène)	Date et heure du prélèvement	Réalisation par : Date et Visa
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			

4. Résultats obtenus:

STRUCTURES A ANALYSER	TYPES DE DEFAULTS	NATURE DES DEFAULTS A RECHERCHER	NOMBRE DE DEFAULTS OBTENUS
<i>ETUIS</i>	<u><i>Critiques</i></u>	Absence d'une ou plusieurs mentions variables (n° de lot, n° de sérialisation, n° de CIP, data matrix, etc...)	_____
	<u><i>Majeurs</i></u>	Mentions variable non lisibles Code Datamatrix non lisible Absence de vignette Absence d'une ou des 2 pastilles d'inviolabilité	_____ _____ _____
	<u><i>Mineurs</i></u>	Etuis endommagés Divers (étuis sales etc...)	_____ _____

5. Observations lors de l'essai:

6. Actions correctives engagées pour satisfaire au test:

N° d'identification :

**TITRE**

**Qualification rétrospective d'une ligne de reconditionnement : réglementation et activités associées**

**Thèse soutenue le 16/06/2017**

**Par Hugues PREVOST**

**III. RESUME :**

Dans l'industrie pharmaceutique, la mise sur le marché d'un produit de haute qualité nécessite une maîtrise parfaite des différentes étapes de la vie d'un médicament.

La qualification ou validation d'équipement est une pratique professionnelle devenue incontournable visant à démontrer et documenter que les équipements, les locaux ou les utilités sont dignes de confiance, c'est-à-dire qu'ils sont capables de produire un résultat juste et reproductible. Cette pratique est réglementée et nécessite une succession d'étapes logiques et documentées. Elle s'inscrit aisément dans une démarche Qualité, suivant une approche par analyse de risques.

Dans cette thèse, les différents types de validation/qualification sont décrits d'un point de vue réglementaire et Qualité. Puis, une qualification rétrospective est approfondie en se basant sur une expérience professionnelle. Cette qualification porte sur une ligne de reconditionnement présente sur un site de distribution. L'activité de reconditionnement sur site de distribution est également explicitée dans cette thèse.

**MOTS CLES :**

**Qualité, Qualification, Reconditionnement, Site de distribution**

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<b>Professeur Jean-Michel SIMON</b>	<b>SANOFI</b>	Expérimentale <input type="checkbox"/>
		Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>
		Thème <input type="checkbox"/>

**Thèmes**

1 – Sciences fondamentales  
3 – Médicament  
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement  
4 – Alimentation – Nutrition  
**6 – Pratique professionnelle**

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 16/06/2016

<p align="center"><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par : Hugues Prevost</p> <p><u>Sujet</u> : La qualification rétrospective d'une ligne de reconditionnement : réglementation et activités associées</p> <p>Jury :</p> <p>Président : M. Bertrand RIHN - Professeur des universités      Directeur : M. Jean-Michel SIMON - Professeur des universités      Juges : M. Bruno CHAUMET - Pharmacien      M. Damien SAUSSOL - Pharmacien</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 22 mai 2017</p> <p>Le Président du Jury      Directeur de Thèse</p> <p>M. Bertrand RIHN      M. Jean-Michel SIMON</p> <p><i>Professeur B. RIHN</i> Université de Lorraine</p> 
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 23.05.2017</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p>  <p align="center"><i>Francine PAULUS</i></p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 13 JUIN 2017</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p>  <p align="center"><i>Pierre MUTZENHARDT</i></p> <p>N° d'enregistrement : 9976</p>