

Change Control

Garant du maintien de l'état validé des procédés et des systèmes⁽¹⁾, le Change Control intervient comme un élément central du Système Qualité Pharmaceutique. Dans la nouvelle approche réglementaire, impulsée par la FDA⁽²⁾ et consolidée par l'ICH⁽³⁾, le Change Control doit définir un environnement multidisciplinaire permettant l'amélioration continue des procédés tout en garantissant l'absence de conséquence préjudiciable au produit.

Déterminé par une démarche scientifiquement fondée et un management du risque qualité⁽⁴⁾ efficient, le Change control nécessite un processus rigoureux et parfaitement défini pour assurer de l'objectif poursuivi.

Processus

Pré-requis

- Le Change Control est un processus formel par lequel les représentants qualifiés des disciplines appropriées, examinent, autorisent, approuvent et clôturent les changements relatifs aux utilités, aux systèmes, aux équipements et aux procédés pour assurer leur maintien dans l'état qualifié ou validé.

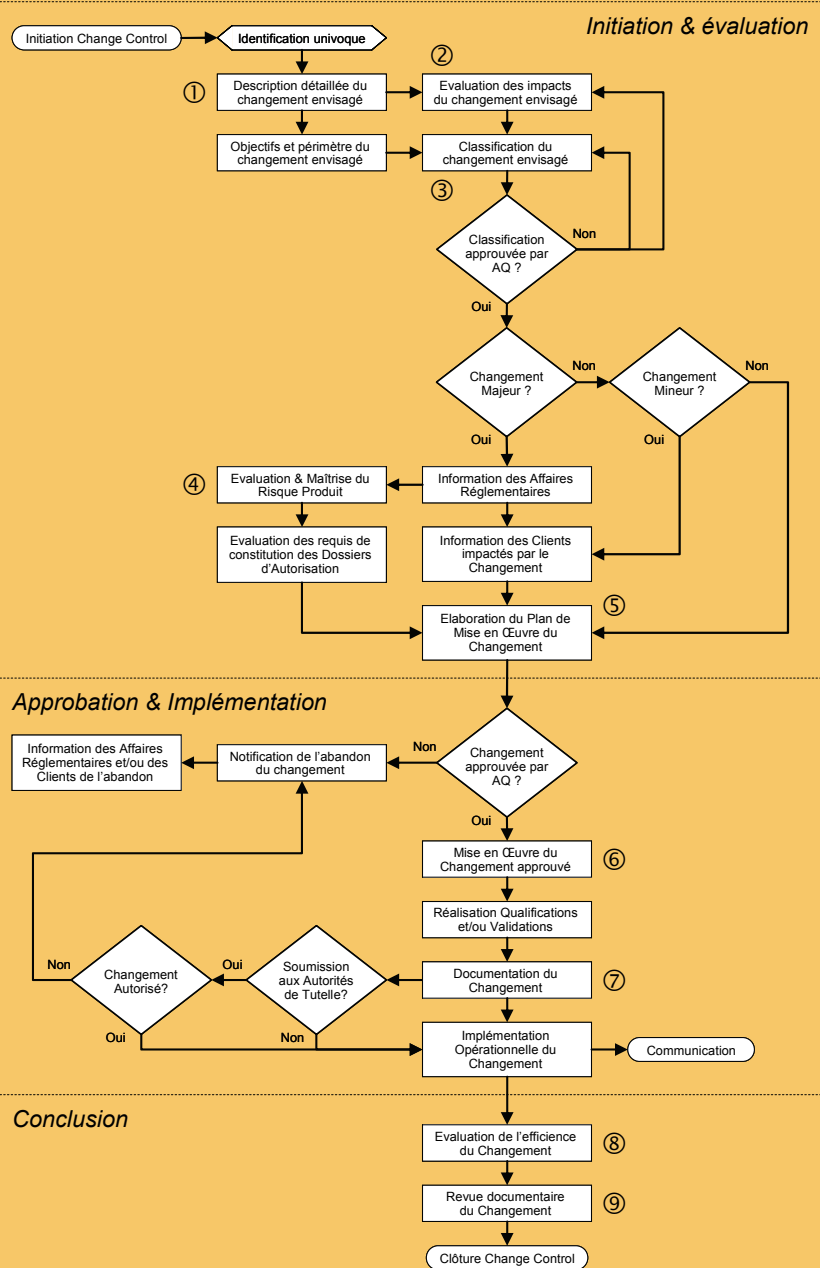
- Pendant la phase de développement, les attributs critiques de nature à impacter le sureté, l'identité, le dosage, la pureté et la qualité du produit ont été déterminés par une évaluation rigoureuse, scientifiquement fondée, du risque patient. Ces attributs critiques ont alors servis de base aux qualifications et validations initiales. Lors de la mise en oeuvre d'un Change Control, l'impact du changement doit être précisément évalué de manière à garantir la non-régression des attributs critiques.

- Une procédure décrivant la gestion des changements et le processus complet de Change Control doit être éditée par l'Assurance Qualité.

Outre son objet principal, ce document précisera notamment :

- Les modifications soumises au processus
- Les règles d'identification
- Les règles de classification
- Les conditions de notification
- Les supports documentaires
- Les modalités de mise en oeuvre
- La vérification de l'efficience du change
- Il convient de parfaitement distinguer les différents types de Change Control selon le domaine considéré : Développement, Projet et Production.

Synoptique Change Control



(1) WHO / OMS – WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations – Technical Report Series n° 937 – Annexe 4 - 2006
 (2) FDA – Guidance for Industry – Quality Systems Approach to Pharmaceutical cGMP Regulations – September 2006
 (3) International Conference on Harmonisation – ICH Q10 – Pharmaceutical Quality System – Step 2 – May 2007
 (4) International Conference on Harmonisation – ICH Q9 – Quality Risk Management – Step 5 – November 2005

Processus

Initiation & Evaluation

Cette première étape est déterminante dans le processus de Change Control car elle fournit l'ensemble des éléments d'appréciation permettant son autorisation de mise en oeuvre.

Sur la base d'une description précise du changement envisagé et des objectifs poursuivis par le change ①, une évaluation des impacts sur les attributs critiques du produit doit être réalisée ② par le responsable du change de manière à classer le changement.

Cette classification ③ doit correspondre à des règles précises. En général le classement fait appel à trois niveaux :

- **Majeur** : le changement est de nature à impacter de manière significative les attributs qualité du produit et, le plus souvent, doit faire l'objet d'une autorisation préalable par les autorités réglementaires de tutelle avant implémentation. Il peut s'agir, par exemple, de changements relatifs aux procédés de fabrication, aux matières premières, aux méthodes de contrôle.
- **Mineur** : le changement est peu susceptible d'avoir un impact discernable sur les attributs critiques du produit et peut être mis en oeuvre avec un minimum de contrôle, de qualification ou de validation.
- **Sans impact** : le changement n'a aucun impact sur les attributs critiques du produit. Son implémentation ne nécessite pas de contrôle, de qualification ou de validation supplémentaire. Il s'agit généralement de révisions ou de corrections documentaires.

Dans tous les cas, la classification proposée doit être avalisée par l'Assurance Qualité qui en informe les clients potentiellement impactés.

Si le changement est classifié comme majeur, les Affaires Réglementaires doivent en être informées pour estimer la portée et le mode de procédure à mettre en oeuvre (Variation, CBE 30, PAS, Annual Report,...). Une consolidation de l'évaluation et de la maîtrise du risque produit est alors effectuée ④.

Le responsable du Change Control peut alors élaborer le plan de mise oeuvre ⑤. Ce document doit définir de manière précise et ordonnée l'ensemble des actions à réaliser, les responsabilités des contributeurs, la nature et l'intensité des contrôles, qualifications et validations à effectuer, un planning de réalisation et les indicateurs d'efficacité du change.

Ce plan d'implémentation doit permettre une approbation éclairée par l'Assurance Qualité.

Approbation & Implémentation

Une fois approuvé, le plan de Change Control peut être mis en oeuvre ⑥ en veillant à parfaitement documenter l'ensemble des études, des essais, des interventions et des contrôles réalisés ⑦.

Si durant la réalisation du change des modifications du périmètre ou des critères d'acceptation interviennent, elles doivent être ré-approuvées par les mêmes approbateurs que ceux du Change Control initial.

Dans le cas d'un changement majeur, le Change Control sera soumis aux autorités réglementaires pour autorisation avant mise en oeuvre effective.

Conclusion

Après réalisation du Change Control, il appartient à l'Assurance Qualité d'évaluer l'efficacité du change au regard des objectifs poursuivis ⑧ et de réaliser le recollement avec les éléments initiaux ayant permis de statuer sur le bénéfice-risque du Change Control.

Cette évaluation peut être prolongée dans le temps, c'est notamment le cas lorsque des analyses de tendance doivent être réalisées.

L'intégralité du Change Control doit être parfaitement documentée. La logique d'enclenchement des études, des essais, des actions et des contrôles, ainsi que le contenu des qualifications ou validations éventuelles doivent apparaître comme cohérents. Une grande transparence est requise. Les options choisies et les décisions prises doivent être justifiées de manière détaillée et fondées sur une base scientifique et technique.

Une revue formalisée de la documentation relative au Change Control doit être réalisée ⑨ de manière à constituer un dossier auditable lors d'une inspection réglementaire.

Le Change Control peut alors être clôturé. Cette clôture doit faire l'objet d'une communication à l'ensemble des intervenants au processus.

Bibliographie

- W. Harclerode & C. Noualzac – Risk Management for Pharmaceutical Change Control – American Pharmaceutical Review – Vol. 10; ⑥ ; 74-79 – 2007
- S. K. Bansal & Coll. – Qualification of Analytical Instruments for Use in the Pharmaceutical Industry : A Scientific Approach – AAPS PhSciTech – 2004
- R. G. Kieffer - Procedures : Improving Their Quality – Pharmaceutical Technology – 2003
- A. M. Dixon – Training for Aseptic Processing Environments – Pharmaceutical Technology – 2003
- S. Schwartze – Change Control – 2001
- S. G. Turner – Pharmaceutical Manufacturing Change Control – Informa Health Care – 1999