

LIONEL PELLETIER
consultant senior
chez Aktehom



© Aktehom

ROLAND OLLIVIER
consultant senior,
responsable
scientifique
et réglementaire
chez Aktehom



© Aktehom

CHANGE MANAGEMENT Depuis l'implémentation des ICH Q8^[1], Q9^[2] et Q10^[3], l'inspection s'est focalisée sur la maîtrise du système qualité, et plus particulièrement sur la gestion des risques qualité et sur le « Change ». Les écarts observés constituent un point important des observations 483 émises par la FDA. Même constat pour les autorités de tutelle européennes ^[4]. Le Change Management est un processus critique du système qualité pharmaceutique (PQS) qui sert la maîtrise des risques et l'amélioration continue.

Un processus sous la loupe des inspections

↓ L'ICH Q10 spécifie la nécessité pour les entreprises de disposer d'un système de gestion des changements efficace afin de garantir que les modifications proposées n'ont pas d'impact sur la sécurité et l'efficacité du produit. En ce sens la mise en œuvre du « Change » doit être clairement justifiée sur la base d'une évaluation prospective réalisée par des personnes disposant des connaissances scientifiques nécessaires. Concernant le procédé de fabrication, le processus de « Change » est appliqué sur tout le cycle de vie du médicament. Un traitement adéquat des modifications doit permettre d'assurer la traçabilité des évolutions apportées, depuis le développement jusqu'à l'arrêt du produit. Le « Change » n'est pas obligatoirement une réponse à un dysfonctionnement des systèmes. Il intègre également les modifications liées à l'évolution de la connaissance sur les produits et les procédés ou des évolutions technologiques nécessaires à la productivité et à la qualité du produit. C'est une composante majeure de l'amélioration continue.

Les écarts relevés lors des inspections concernent principalement des déficiences dans l'évaluation des « Changes », dans leur justification ainsi que dans leur autorisation de mise en œuvre. Comme pour la gestion des déviations, des OOS ou des réclamations, autres processus qualité mis à mal lors des inspections, les analyses

d'impact sont insuffisamment documentées.

L'analyse du « Change » et de ses impacts doit se baser sur des éléments factuels. L'évaluation prospective des modifications du procédé de fabrication doit être faite sur la compréhension du produit et du procédé au travers des Attributs qualité critiques (CQAs) et des Paramètres process critiques (CPPs). Ceci peut s'avérer un exercice difficile pour des médicaments anciens car les produits et les procédés ne sont pas toujours suffisamment caractérisés, du fait de carences de formalisation ou d'une perte de la connaissance. Plusieurs facteurs peuvent être impliqués dans l'insuffisance de justification. Un des tout premiers concerne l'évaluation du changement. La réglementation requiert une analyse basée sur le risque afin d'identifier les impacts potentiels du changement sur la qualité, l'efficacité, la sûreté ou la stabilité du produit. Cette analyse de risques n'est, dans les faits, pas systématiquement formalisée, et la classification du changement (critique, majeur ou mineur) n'est pas toujours étayée par un rationnel fondé sur un argumentaire scientifiquement solide.

Un autre point concerne le suivi et le traitement du « Change ». La gestion des changements s'appuie bien souvent sur des outils informatiques qui assurent la traçabilité du processus. Ces solutions garantissent la traçabilité complète du changement, inté-

grant la documentation support des évaluations, l'exhaustivité des actions à effectuer, des rationnels et des décisions prises, ainsi que la vision globale des conséquences des « Changes » (formation, procédures,...). L'exploitation correcte de ces solutions nécessite un effort particulier focalisé sur le paramétrage et la formation. Il ne s'agit pas de renseigner de manière succincte des champs dans un formulaire, mais d'enregistrer les informations pertinentes sur les éléments qui ont alimenté la réflexion et sur le groupe d'experts qui a réalisé l'évaluation. La gestion informatisée des changements ne doit pas conduire à un traitement minimaliste de ceux-ci, quelle que soit leur criticité, mais au contraire faciliter un effort de formalisation adapté au niveau de risque.

Un point de vigilance est à considérer en cas d'accumulation des changements réalisés sur un même système ou un même procédé. Il manque souvent une évaluation globale des impacts de l'ensemble des « Changes » sur le système ou procédé car l'analyse des experts se limite à chaque modification unitaire.

Lors des inspections, on constate également que, malgré une mise en œuvre opérationnelle effective, de nombreux « Changes » ne sont pas clôturés pour quelques actions non réalisées. Dans ces conditions, on ne peut garantir la maîtrise des activités et l'absence d'impact sur la sûreté et l'efficacité des produits.

En tout état de cause, la clôture ne doit se faire qu'après confirmation que toutes les actions prévues aient été réalisées ou sur justification argumentée. Une revue de l'efficacité du « Change » peut être conduite sur la base d'indicateurs prédéfinis adaptés à la nature du changement et aux impacts attendus (et non attendus). Elle est réalisée par des personnes disposant des compétences scientifiques nécessaires pour l'évaluation. Faute d'indicateurs pertinents, l'évaluation du « Change » après modification s'avère non effective. Contributeur de l'amélioration continue, le processus de « Change » se doit d'être robuste afin de justifier le bien-fondé des modifications. Les impacts potentiels des changements sur le dépôt de variations ne sont pas sans conséquence. Une évaluation prospective correctement documentée et menée avec toute la rigueur nécessaire doit permettre d'anticiper la définition des besoins pour une mise en œuvre effective des changements. Ce processus sera appelé à évoluer avec les dispositions qui seront retenues dans le cadre du QbD sur le cycle de vie, et inscrites dans ICH Q12, à paraître en principe mi-2017. ■

Références

- [1] ICH Q8(R2) : Pharmaceutical Development
- [2] ICH Q9 : Quality Risk Management
- [3] ICH Q10 : Pharmaceutical Quality System
- [4] MHRA GMP Inspection Deficiency Data Trend 2015



Cet article est proposé par la société AKTEHOM, cabinet de conseil et d'expertise, qui accompagne les industriels de la pharmacie et des biotechnologies dans la maîtrise de leurs procédés de fabrication et dans la compréhension du produit et du procédé dans un objectif qualité permettant de garantir la sécurité du patient. AKTEHOM s'oriente depuis sa création dans l'apport de valeur ajoutée à ses clients pour leur permettre d'intégrer les évolutions techniques, réglementaires, scientifiques et humaines. www.aktehom.com