



AVERTISSEMENT

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

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

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1

2008

FACULTE DE PHARMACIE

LA MAÎTRISE DES CHANGEMENTS DANS UN SITE DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 10 octobre 2008

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Siham EL HAIMER**
née le 21 septembre 1982 à Casablanca (Maroc)

Membres du Jury

Président : M. Alain Nicolas **Professeur** **Faculté de Pharmacie de Nancy**

Juges : Mme Agnès Pierson Pharmacien Responsable Laboratoire AZ Reims
Mme Michèle Labrude Pharmacien Pharmacie Centrale, CHU Nancy

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1

2008

FACULTE DE PHARMACIE

LA MAÎTRISE DES CHANGEMENTS DANS UN SITE DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 10 octobre 2008

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Siham EL HAIMER

née le 21 septembre 1982 à Casablanca (Maroc)

Membres du Jury

Président : M. Alain Nicolas **Professeur** **Faculté de Pharmacie de Nancy**

Professeur

Faculté de Pharmacie de Nancy

Juges : Mme Agnès Pierson Pharmacien Responsable Laboratoire AZ Reims
Mme Michèle Labrude Pharmacien Pharmacie Centrale, CHU Nancy

UNIVERSITE Henri Poincaré - Nancy 1
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN
Chantal FINANCE
Vice-Doyen
Francine PAULUS

Président du Conseil de la Pédagogie
Pierre LABRUDE
Responsable de la Commission de la Recherche
Jean-Claude BLOCK
Directeur des Etudes
Gérald CATAU

Responsable de la Commission des Relations Internationales
Janine SCHWARTZBROD
Responsable de la Communication
Francine KEDZIEREWICZ
Responsable de la Commission Hygiène Sécurité
Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine :	Gérald CATAU
Responsables de la filière Industrie :	Isabelle LARTAUD Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable du CEPH : (Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier)	Jean-Michel SIMON
Doyen Honoraire : Claude VIGNERON	Professeur Emérite : Gérard SIEST
Professeurs Honoriaires	Maîtres de Conférences Honoriaires
Roger BONALY Thérèse GIRARD Maurice HOFFMAN Michel JACQUE Lucien LALLOZ Pierre LECTARD Vincent LOPPINET Marcel MIRJOLET François MORTIER Maurice PIERFITTE Louis SCHWARTZBROD	Marie-Claude FUZELLIER Marie-Andrée IMBS Marie-Hélène LIVERTOUX Jean-Louis MONAL Marie-France POCHON Anne ROVEL Maria WELLMAN-ROUSSEAU
	Assistante Honoraire Madame BERTHE

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Alain ASTIER (en disponibilité)	Pharmacie clinique
Jeffrey ATKINSON	Pharmacologie
Gilles AULAGNER	Pharmacie clinique
Alain BAGREL	Biochimie
Jean-Claude BLOCK	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL	Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Marie-Madeleine GALTEAU.....	Biochimie clinique
Christophe GANTZER	Microbiologie environnementale
Max HENRY	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Dominique LAURAIN-MATTAR.....	Pharmacognosie
Isabelle LARTAUD.....	Pharmacologie
Pierre LEROY.....	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT.....	Pharmacie galénique
Alain MARSURA.....	Chimie thérapeutique
Jean-Louis MERLIN.....	Biologie cellulaire oncologique
Alain NICOLAS.....	Chimie analytique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS.....	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN.....	Biochimie, Biologie moléculaire
Janine SCHWARTZBROD	Bactériologie, Parasitologie
Jean-Michel SIMON.....	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Claude VIGNERON.....	Hématologie, Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Monique ALBERT.....	Bactériologie, Virologie
Sandrine BANAS.....	Parasitologie
Mariette BEAUD.....	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT.....	Communication et Santé
Michel BOISBRUN.....	Chimie thérapeutique
Catherine BOITEUX.....	Biophysique, Audioprothèse
François BONNEAUX.....	Chimie thérapeutique
Cédric BOURA.....	Physiologie
Gérald CATAU.....	Pharmacologie
Jean-Claude CHEVIN.....	Chimie générale et minérale
Igor CLAROT.....	Chimie analytique
Jocelyne COLLOMB.....	Parasitologie, Organisation animale
Joël COULON.....	Biochimie
Sébastien DADE.....	Bio-informatique
Bernard DANGIEN.....	Botanique, Mycologie
Dominique DECOLIN.....	Chimie analytique
Béatrice DEMORE.....	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU.....	Biophysique, Audioprothèse, Acoustique
Florence DUMARCAY.....	Chimie thérapeutique

François DUPUIS.....	Pharmacologie
Raphaël DUVAL.....	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE.....	Hématologie
Luc FERRARI.....	Toxicologie
Stéphane GIBAUD.....	Pharmacie clinique
Françoise HINZELIN.....	Mycologie, Botanique
Thierry HUMBERT.....	Chimie organique
Frédéric JORAND.....	Santé et Environnement
Francine KEDZIEREWICZ.....	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT.....	Informatique, Biostatistiques
Brigitte LEININGER-MULLER.....	Biochimie
Stéphanie MARCHAND.....	Chimie physique
Faten MEHRI-SOUSSI.....	Hématologie biologique
Patrick MENU.....	Physiologie
Christophe MERLIN.....	Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU.....	Pharmacognosie
Dominique NOTTER.....	Biologie cellulaire
Francine PAULUS.....	Informatique
Christine PERDICAKIS.....	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO.....	Pharmacologie
Virginie PICHON.....	Biophysique
Anne SAPIN.....	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER.....	Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY.....	Santé publique
Gabriel TROCKLE.....	Pharmacologie
Mohamed ZAIOU.....	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI.....	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER..... Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD..... Anglais

ASSISTANT

Annie PAVIS..... Bactériologie

SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITE (SCD)

Anne-Pascale PARRET..... Directeur

Frédérique FERON..... Responsable de la section Pharmacie-Odontologie

SERMENT DES APOTHICAIRES



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

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

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

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

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

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



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

REMERCIEMENTS

A M le Professeur Alain NICOLAS

Pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse,
pour vos conseils avisés et votre disponibilité,
veuillez recevoir le témoignage de ma gratitude et de mon plus profond respect.

A Mme Agnès PIERSON

Pour m'avoir conseillée et guidée dans la conception et la rédaction de ce travail,
pour l'attention soutenue que vous m'avez consacrée durant mon stage ainsi que votre
disponibilité,
soyez assurée de toute ma gratitude.

A Mme Michèle LABRUDE

Pour m'avoir fait l'honneur d'être membre du jury qui évaluera ce travail,
veuillez croire en l'expression de ma profonde reconnaissance.

A l'ensemble du personnel du Laboratoire AstraZeneca Reims

En témoignage de ma reconnaissance et de mon amitié.

A mes parents

Pour m'avoir permis de mener à bien mes projets et pour l'amour qu'ils m'ont donné.

A mon oncle Abdelhafid, sa femme Jocelyne et leurs filles Myriam, Sophia et Diana

Pour leur soutien sans faille tout au long de ces années.

A mes sœurs Amal et Majda

Pour leur soutien pendant toutes ces années.

Veuillez recevoir mes sincères remerciements.

A mes amis qui m'ont accompagnée durant mes années d'études

En témoignage de mon affection.

SOMMAIRE

ABREVIATIONS :	10
INTRODUCTION :	11
I. LA MAITRISE DES CHANGEMENTS.....	12
I.1. INTRODUCTION.....	13
I.2. DEFINITIONS	13
I.2.1. <i>Changement</i>	13
I.2.2. <i>Modification</i>	13
I.2.3. <i>Maîtrise du Changement ou Contrôle des Modifications</i>	14
I.3. PRINCIPAUX REFERENCIELS EXISTANTS	15
I.3.1 <i>Annexe 15 du guide communautaire des BPF européennes (Qualification et validation) et le guide des BPF édition 2007/1bis [2] [4]</i>	15
I.3.2 <i>Textes réglementaires européens</i>	16
I.3.3 <i>ICH Q7A: Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients</i>	17
I.3.4 <i>21 CFR part 211 - cGMP for Finished Pharmaceuticals</i>	17
I.3.5 <i>Comparatif des différentes réglementations</i>	17
I.4. LES VARIATIONS : MODIFICATIONS DES TERMES D'UNE AMM	19
I.4.1 <i>Définition d'une variation</i>	19
I.4.2 <i>Définition d'une variation de Type IA</i>	20
I.4.3 <i>Définition d'une variation Type IB</i>	20
I.4.4 <i>Définition d'une Variation de Type II</i>	20
I.4.5 <i>Arrêté français du 7 mars 2005</i>	20
I.5. IMPLICATION DE L'ASSURANCE QUALITE DANS LA MAITRISE DES CHANGEMENTS.....	21
I.5.1 <i>Définition de l'Assurance Qualité (AQ)</i>	21
I.5.2 <i>Rôle de l'AQ dans la Maîtrise des Changements</i>	22
II. LES DIFFERENTS TYPES DE CHANGEMENTS OU MODIFICATIONS	23
II.1. LES MODIFICATIONS LIEES AUX INFRASTRUCTURES	24
II.2. LES MODIFICATIONS LIEES AU PROCEDE.....	25
II.2.1. <i>Les modifications liées aux procédés de fabrication</i>	25
II.2.2. <i>Les modifications liées aux équipements</i>	25
II.2.3. <i>Les modifications liées aux locaux</i>	26
II.3. LES MODIFICATIONS ANALYTIQUES	26
II.3.1 <i>Les causes</i>	26
II.3.2 <i>Les impacts</i>	27
II.4. LES MODIFICATIONS LIEES AUX MATIERES PREMIERES ET AUX ARTICLES DE CONDITIONNEMENT	28
II.4.1 <i>Les causes</i>	28
II.4.2 <i>Les impacts</i>	28
II.5. LES MODIFICATIONS CHEZ LES FOURNISSEURS ET LES SOUS-TRAITANTS	29
II.6. LES MODIFICATIONS LIEES AUX SYSTEMES INFORMATISES	30
III. MISE EN PLACE D'UN SYSTEME DE MAITRISE DES CHANGEMENTS	31
III.1 LES PRE-REQUIS.....	32
III.2 LES DOMAINES D'APPLICATION	32

III.3 METHODOLOGIE	35
III.3.1 <i>Proposition de la modification :</i>	35
III.3.2 <i>Evaluation de la demande de modification par le comité de contrôle des modifications (CCM)</i>	36
III.3.3 <i>Exécution du plan d'action et mise en place de la modification</i>	37
III.3.4 <i>Clôture de la demande de changement</i>	37
III.4 CONCLUSION	38
IV. SYSTEME DE MAITRISE DES CHANGEMENT : APPLICATION DANS LE SITE ASTRAZENECA REIMS	39
IV.1 PRESENTATION DU SITE ASTRAZENECA REIMS	40
IV.1.1 <i>Le groupe AstraZeneca</i>	40
IV.1.2 <i>Le site AstraZeneca Reims</i>	41
IV.2 LA MAITRISE DES CHANGEMENTS DANS LE SITE AZ REIMS : ETAT DES LIEUX	43
IV.2.1 <i>Les documents qualité</i>	43
IV.2.2 <i>Les services demandeurs</i>	43
IV.3 LE NOUVEAU SYSTEME DE MAITRISE DES CHANGEMENTS MIS EN PLACE	44
IV.3.1 <i>Formulaire Demande d'Etude de Modification (DEM)</i>	44
IV.3.2 <i>La procédure "Contrôle des Modifications"</i>	45
IV.3.3 <i>Logigramme de Contrôle des modifications</i>	51
IV.4 EXEMPLES DE MODIFICATIONS RENCONTREES DANS LE SITE	54
IV.4.1 <i>Exemple n°1 : suppression de l'étiquette tête de mort sur les contenants comprimés vracs [annexe 8]</i>	54
IV.4.2 <i>Exemple n° 2 : validation pour un fournisseur X d'un nouveau site Y dédié à la fabrication des étuis</i>	54
IV.4.3 <i>Exemple n° 3 : transfert de conditionnements de produits X sur une autre ligne</i>	54
IV.4.4 <i>Exemple n° 4 : modification d'un programme sur une turbine de pelliculage</i> 55	
CONCLUSION GENERALE	56
BIBLIOGRAPHIE	57
ANNEXES.....	62

ABREVIATIONS :

AFSSAPS	: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
AQ	: Assurance Qualité
AZ	: AstraZeneca
BPF	: Bonnes Pratiques de Fabrication
CCM	: Comité de Contrôle des Modifications
CFR	: Code of Federal Regulations
CQ	: Contrôle Qualité
CRIM	: Compte Rendu d'Intervention Maintenance
CSP	: Code de la Santé Publique
CVM	: Computer Validation Manager (Responsable de Validation Informatique)
CV	: Comité de Validation
DAP	: Direction des Affaires Pharmaceutiques (siège AstraZeneca France)
cGMP	: current Good Manufacturing Practices
CVI	: Comité de Validation Informatique
DEM	: Demande d'Etudes de Modification
ICH	: International Conference on Harmonisation
IQ	: Installation Qualification (qualification d'installation)
MCM	: Manufacturing Change Management (système de base de données des changements internationaux)
MCM	: Operational Qualification (Qualification Opérationnelle)
PQR	: Product Quality Review (Revue annuelle produit)
PQ	: Performance Qualification (Qualification de performance)
QMI	: Questionnaire pour les Modifications Informatiques
RCM	: Responsable de Contrôle des Modifications AstraZeneca Reims
RIAR	: Regulatory Implications Assessment Report
SCT	: Supply Chain Team
SCM	: Site Change Manager (représentant AstraZeneca Reims dans le système MCM)
SHE	: Sécurité, Hygiène et Environnement
VI	: Validation Informatique

INTRODUCTION :

Dans la réalité quotidienne du fonctionnement normal d'un établissement pharmaceutique, il arrive que des changements et des déviations par rapport aux référentiels (BPF, dossier d'AMM, cGMP, procédures site...) surviennent. Ces changements ou modifications peuvent avoir un impact direct ou indirect sur la qualité d'un produit.

Tout au long de la vie d'un produit, les lots doivent être en conformité avec le dossier d'enregistrement et respecter les Bonne Pratiques de Fabrication. Il est donc nécessaire de maîtriser tous les changements effectués et d'en faire l'évaluation à priori quelle que soit leur nature.

Les changements sont nécessaires pour assurer l'amélioration continue de la qualité des produits. Ils sont multiples, peuvent survenir à tout moment au cours du cycle de vie d'un produit et sont inévitables pour faire face aux progrès techniques et scientifiques dans le domaine pharmaceutique, face à des raisons d'économie et de productivité et aussi face à l'évolution des réglementations.

Ceci implique la mise en place d'un système de « Maîtrise des Changements » qui soit documenté en s'appuyant sur une méthodologie approuvée à tous les niveaux de l'entreprise. Ce système est sous la responsabilité de l'Assurance Qualité mais repose sur l'implication de tout le personnel de l'entreprise.

L'objectif de ce document est de donner une définition d'un changement, de lister les différents textes réglementaires couvrant ce sujet et de présenter les modalités de gestion et de maîtrise des changements.

I. LA MAITRISE DES CHANGEMENTS

I.1. INTRODUCTION

Tout établissement développant, fabriquant, contrôlant, distribuant et/ou exploitant des produits de santé doit conduire ses changements en garantissant le maintien voire l'amélioration de la qualité de ses procédés et de ses produits. Ceci implique la mise en place d'un système de gestion documenté s'appuyant sur une méthodologie reconnue et approuvée à tous les niveaux de l'entreprise. C'est ce qu'on appelle la « Maîtrise des Changements ».

Avant tout, il est important de rappeler les définitions trouvées dans la littérature.

I.2. DEFINITIONS

I.2.1. Changement

- Petit Robert :**

- « Le fait de quitter une chose pour une autre »
 - « Etat de ce qui évolue, se modifie, ne reste pas identique »
 - « Le fait de ne plus être le même »

- Larousse :**

- « Terme qui s'emploie pour marquer le passage d'un état à l'autre, lequel peut être partiel ou entier »
 - « Il y a changement dès que les choses ne sont plus ce qu'elles étaient »

I.2.2. Modification

- Petit Robert :**

- « Changement qui n'affecte pas l'essence* de ce qui change »

- * Essence : c'est l'ensemble des caractères constitutifs et invariables.

- Larousse :**

- « Changement qui se fait dans une chose, dans une personne »

Dans le domaine pharmaceutique, on entend par « modification », tout changement prévu, permanent et planifié d'un ou plusieurs éléments couverts directement ou indirectement par les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), le dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM), le Code de la Santé Publique et tout autre document issu des autorités de tutelle. [11]

Par son caractère définitif, une modification est à différencier d'une dérogation ou une déviation qui sont provisoires.

En effet, une dérogation est une autorisation écrite de s'écarte, volontairement pour une période limitée dans le temps, de la valeur ou des caractéristiques d'un ou plusieurs paramètres définis dans les processus de fabrication et de contrôle.

La déviation est une entorse non planifiée, imprévue, limitée dans le temps et se rapportant à un lot ; entorse par rapport à ce qui a été prédéfini.

I.2.3. Maîtrise du Changement ou Contrôle des Modifications

Selon l'annexe 15 du guide communautaire des BPF et le guide des PBF édition 2007/1bis, la maîtrise des changements est un "un système formel par lequel des représentants qualifiés des disciplines concernées examinent les changements proposés ou effectifs susceptibles de modifier le statut validé des installations, systèmes, équipements ou procédés. L'objectif est de déterminer les mesures pouvant s'avérer nécessaires pour garantir et démontrer que la validité du système perdure". [2] [4]

La « Maîtrise des Changement » est donc une organisation formalisée et documentée permettant de gérer tous les changements effectués et de garantir que tous les produits fabriqués, conditionnés, contrôlés, stockés et distribués, correspondent à ce qui a été préalablement défini.

Dans le langage international on parle de "Change Control". Les termes "Gestion ou Contrôle des Modifications" et "Gestion ou Conduite des Changements" sont également employés.

I.3. **PRINCIPAUX REFERENCIELS EXISTANTS**

I.3.1 Annexe 15 du guide communautaire des BPF européennes (Qualification et validation) et le guide des BPF édition 2007/Ibis [2] [4]

Dans le chapitre 13 (Qualification et Validation), un paragraphe est consacré à la maîtrise des changements :

- Point 43. : « Des procédures écrites doivent être établies en vue de décrire les mesures à mettre en œuvre en cas de modification d'une matière première, d'un composant du produit, du matériel de production, de l'environnement (ou du site) de fabrication, de la méthode de production ou d'essai ou de tout autre changement susceptible d'influer sur la qualité du produit ou la reproductibilité du procédé. Les procédures de maîtrise des changements doivent garantir la production de données suffisantes en vue de démontrer que le procédé modifié aboutira à un produit de la qualité souhaitée et conforme aux spécifications approuvées. »
- Point 44. : « Tous les changements susceptibles d'influencer la qualité du produit ou la reproductibilité du procédé doivent être demandés, documentés et acceptés de façon formelle. Il convient d'évaluer l'impact probable de la modification des installations, systèmes et équipements sur le produit, y compris en réalisant une analyse de risques. La nécessité de réaliser des requalifications et des revalidations, ainsi que la portée de celles-ci doivent être déterminées. »

Par ailleurs, le terme « modification » apparaît plusieurs fois dans les BPF mais dans un contexte assez ouvert puisque cela peut s'appliquer aux produits (ou procédés), aux équipements et plus rarement aux locaux. Il s'agit notamment :

- Dans le chapitre 1 (Gestion de la qualité), du point 1.3.II : « les étapes critiques de la fabrication et toutes les modifications importantes sont validées »,
- Dans le chapitre 5 (Production), du paragraphe Principe : « Toute fabrication nouvelle ou modification importante d'un procédé de fabrication doit avoir été validée ».
- Dans le chapitre 5 (Production), du point 5.22 : « Lors de l'adoption d'une nouvelle formule de fabrication ou d'une nouvelle méthode de préparation, il convient de

démontrer qu'elle satisfait à la production de routine et que le processus choisi, avec les produits et le matériel prévus, donne systématiquement un produit de la qualité requise ».

- Dans le chapitre 5 (Production), du point 5.23 : « Il convient de valider toute modification importante du processus de fabrication, y compris au niveau du matériel ou des produits, lorsque cette modification peut affecter la qualité du produit ou la reproductibilité du processus ».
- Dans le chapitre 7 (Fabrication et analyse en sous-traitance), du point 7.2 : « Tous les accords pris en matière d'opération de fabrication, ou liée à la fabrication et d'analyse réalisée en sous-traitance, y compris toute proposition de modification des dispositions techniques ou autres, doivent être en conformité avec l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné ».

I.3.2 Textes réglementaires européens

Deux règlements traitent le sujet des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché (les variations). Il s'agit du :

- Règlement (CE) n° 1084/2003 de la commission du 3 juin 2003 concernant l'examen des modifications des termes d'une AMM délivrée par l'autorité compétente d'un état membre pour des médicaments à usage humain ou à usage vétérinaire, JOCE n° L. 159, 27 juin 2003. [9]

Ce règlement est applicable aux demandes de modifications d'autorisation de mise sur le marché obtenues selon la procédure de reconnaissances mutuelle.

- Règlement (CE) n° 1085/2003 de la commission du 3 juin 2003 concernant l'examen des modifications des termes de l'AMM des médicaments à usage humain ou à usage vétérinaire relevant du champ d'application du règlement (CEE) n° 2003/93/CE, JOCE n° L. 159, 27 juin 2003. [10]

Ce règlement est applicable aux demandes de modifications d'autorisation de mise sur le marché obtenues selon la procédure centralisée.

Ces deux règlements stipulent que les fabricants doivent veiller à ce que toutes les opérations de fabrication des médicaments faisant l'objet d'une AMM soient menées dans le respect des données du dossier d'autorisation tel qu'il a été accepté par les autorités compétentes.

Ils définissent les modifications des termes d'une AMM et les classent en mineures (de Types IA et IB) et majeures de Type II.

I.3.3 ICH Q7A: Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients

Le chapitre 13 (Change Control) définit le système de maîtrise des changements comme un système formel qui doit évaluer tous les changements effectués durant la production et le contrôle des produits. Ce chapitre établit les domaines d'application du système de maîtrise des changements et recommande des procédures écrites permettant de s'assurer que toute modification effectuée est formalisée, documentée et approuvée. [18]

I.3.4 21 CFR part 211 - cGMP for Finished Pharmaceuticals

Le texte établit les domaines d'application du système de maîtrise des changements : la production (procédures, fabrication, emballage, étiquetage, fabrication...) et le contrôle qualité. [13]

I.3.5 Comparatif des différentes réglementations

Les référentiels réglementaires définissent la maîtrise des changements comme un système formalisé et documenté gérant tous les changements mis en place. Il garantit la reproductibilité de la qualité des produits et la conformité au dossier d'AMM.

La différence entre les différents référentiels réside dans le vocabulaire utilisé, l'existence d'un chapitre spécifique ou non et les domaines couverts par ces référentiels. [tableau 1]

Tableau 1 - Comparatif des référentiels réglementaires

Référentiels réglementaires	Présence d'un Chapitre spécifique	Vocabulaire employé	Couverture du référentiel
Annexe 15 du guide communautaire des BPF européennes (Qualification et validation) et le guide des BPF édition 2007/1bis	Oui (points 43. et 44.)	<ul style="list-style-type: none"> - Maîtrise des Changements - Changements - Modification 	<ul style="list-style-type: none"> - Matières - Produits - Equipements - Matériels dont systèmes informatisés - Procédés et méthodes de production et de contrôle - Environnement de fabrication - Documentation, procédure et autres avec impact sur la qualité produit ou reproductibilité du process
Règlement (CE) n° 1084/2003 et Règlement (CE) n° 1085/2003	Non	<ul style="list-style-type: none"> - Modification des termes d'une AMM - Variation 	Les fabricants doivent veiller à ce que toutes les opérations de fabrication des médicaments soient menées conformément aux données du dossier d'AMM
ICH Q7A: Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients	Oui	<ul style="list-style-type: none"> - Change - Change Control 	<ul style="list-style-type: none"> - Produits intermédiaires et substances actives - Matériels - Spécifications - Méthodes analytiques - Utilités - Equipements - Systèmes informatisés - Procédures - Procédés de fabrication d'emballage et étiquetage
21 CFR part 211 - cGMP for Finished Pharmaceuticals	Non	Change	<ul style="list-style-type: none"> - Procédures - Equipements - Système informatisé - Procédés de fabrication d'emballage et étiquetage - Spécifications - Contrôles

I.4. LES VARIATIONS : MODIFICATIONS DES TERMES D'UNE AMM

Après la délivrance d'une autorisation, la personne responsable de la mise sur le marché du médicament doit tenir compte des progrès techniques et scientifiques et introduire tous les changements nécessaires pour que ce médicament soit fabriqué et contrôlé selon les méthodes scientifiques généralement acceptées. Ces modifications sont soumises à l'approbation de l'autorité compétente. [8]

Toute modification des termes d'une AMM est appelée « variation ».

I.4.1 Définition d'une variation

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

La réglementation sur les variations est couverte par divers documents :

- Règlement (CE) n° 1084/2003 de la commission du 3 juin 2003
- Guideline européen « Dossier requirements for Type IA and Type IB notifications » (juillet 2003)
- Arrêté français du 7 mars 2005 portant application de l'article R. 5121-41-2 du code de la santé publique et relatif aux modifications des AMM.

Ces documents précisent :

- le champ d'application,
- la définition des modifications mineures (Type IA et IB) et majeures (Type II),
- les procédures de notification ou d'autorisation,
- la liste des modifications mineures,
- les changements nécessitant une nouvelle demande.

Il existe trois types de variations en Europe : modifications mineures Type IA et IB et des modifications majeures Type II. [12] [14]

I.4.2 Définition d'une variation de Type IA

Une variation Type IA se définit comme étant « toute modification administrative ou technique ne nécessitant pas d'évaluation mais une simple vérification de conformité de la modification proposée aux critères et conditions prévus pour ce type de modification par arrêté du ministre chargé de la Santé pris sur proposition du directeur général de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé ». [14]

I.4.3 Définition d'une variation Type IB

On entend par variation de type IB « toute modification nécessitant une évaluation technique de la modification proposée et répondant aux critères et conditions prévus pour ce type de modification par arrêté du ministre chargé de la santé pris sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ». [14]

I.4.4 Définition d'une Variation de Type II

Une variation de type II correspond à « toute modification qui ne répond pas aux critères et conditions prévus pour les modifications » de type IA ou IB. [14]

Elle nécessite une notification incluant un rapport d'expert, une évaluation technique et une autorisation.

I.4.5 Arrêté français du 7 mars 2005

L'arrêté français du 7 mars 2005 portant application de l'article R. 5121-41-2 du Code de la Santé Publique et relatif aux modifications des AMM répertorie les différentes modifications qui ont été considérées comme des modifications mineures (de type IA et IB). Chacune est caractérisée par un numéro et est suivie par la ou les conditions à remplir ainsi que les documents à fournir à l'appui d'une modification de type I. cet arrêté a listé 43 variations. [3] [annexe 1]

I.5. IMPLICATION DE L'ASSURANCE QUALITE DANS LA MAITRISE DES CHANGEMENTS

I.5.1 Définition de l'Assurance Qualité (AQ)

Les BPF définissent l'AQ comme « un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments et les médicaments expérimentaux fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. » [4]

Cette définition se contente d'une idée générale concernant un ensemble d'actions qui vont mener à la qualité attendue.

L'AQ est l'ensemble des actions préétablies et systématiques nécessaires pour donner la confiance appropriée en ce qu'un produit ou service satisfera aux exigences données relatives à la qualité. [24]

L'AQ repose sur les principes suivants :

- mettre en place l'organisation de l'entreprise, les procédures, les processus et les moyens nécessaires à l'instauration d'un "système qualité" pour aboutir à la conformité d'un produit vis à vis des exigences ;
- décrire le mode d'accomplissement des tâches avec des documents formalisés ;
- être en mesure de prouver à tout moment qu'on a exécuté les tâches conformément aux documents ;
- prévenir tous les risques techniques et organisationnels associés à un produit ;
- éviter les non conformités à tous les stades de la vie du produit ;
- rechercher les remèdes à toutes les défaillances techniques observées dans les produits, dans le mode d'exécution des tâches ou dans l'organisation et prendre des mesures qui interdisent la réapparition de la défaillance.

L'AQ a donc pour mission de veiller au respect des BPF et de s'assurer que les médicaments fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés.

I.5.2 Rôle de l'AO dans la Maîtrise des Changements

L'implication de l'AQ dans le contrôle des modifications est multiple. L'AQ est le gestionnaire du système de maîtrise des changements.

Outre la gestion des procédures de contrôle des modifications, l'AQ est responsable de l'évaluation de l'impact des modifications, du respect des référentiels réglementaires durant la réalisation des actions et du suivi de la mise en place des modifications jusqu'à clôture du projet. [23]

II. LES DIFFERENTS TYPES DE CHANGEMENTS OU MODIFICATIONS

Différentes modifications peuvent être effectuées dans un site de production pharmaceutique. Mais quelle que soit leur nature, ces modifications doivent être maîtrisées par le système de maîtrise des changements afin d'assurer la reproductibilité de la qualité du médicament telle que décrite dans le dossier d'AMM.

Elles sont diverses et nécessaires pour différentes raisons :

- la diversité des activités dans un site de production pharmaceutique,
- les progrès techniques et scientifiques,
- les raisons de productivité et d'économie.

II.1. LES MODIFICATIONS LIÉES AUX INFRASTRUCTURES

Les changements liés aux infrastructures sont multiples. [16]

Ils peuvent correspondre à des aménagements et/ou à des améliorations des infrastructures, comme grillager une zone par exemple. Selon leur nature, une demande préalable doit être déposée auprès de l'AFSSAPS.

Un transfert ou arrêt d'activité d'un atelier est possible. Là encore une demande de modification d'établissement doit être déposée auprès de l'AFSSAPS. [26]

Quand il s'agit de changements à l'identique, ils sont tracés dans les cahiers de suivis et selon leur nature peuvent conduire à des opérations de qualification et de validation. Ils ne donnent pas lieu à une déclaration à l'AFSSAPS. Ces changements sont le résultat d'une maintenance préventive, curative ou prédictive comme le changement d'un équipement pour un autre, de mêmes caractéristiques techniques.

II.2. LES MODIFICATIONS LIEES AU PROCEDE

Ces modifications peuvent être liées aux procédés de fabrication, aux équipements ou aux locaux. Elles sont réalisées suite à des corrections ou des améliorations dans le but d'optimiser les procédés. [5]

II.2.1. *Les modifications liées aux procédés de fabrication*

Dans le cas de modifications d'un procédé de fabrication, les impacts suivants devront, entre autre, être évalués :

- préparation d'un dossier de variation (variations mineures ou majeures),
- réalisation de la validation du procédé,
- mise en stabilité du produit,
- documentation associée au procédé (dossier de lot, procédures, instructions) : une mise à jour de cette documentation doit être effectuée,
- et formations du personnel.

II.2.2. *Les modifications liées aux équipements*

Quand il s'agit d'une modification liée aux équipements, on doit évaluer les impacts suivants :

- préparation d'un dossier de variation, s'il s'agit d'une modification des termes de l'AMM
- réalisation de qualifications : qualification d'installation, qualification opérationnelle et qualification de performance,
- mise à jour des plans,
- garantie des aspects sécurité d'utilisation,
- documents associés à l'équipement (procédure, gammes de maintenance, étalonnage),

- et formation du personnel utilisateur.

II.2.3. Les modifications liées aux locaux

Pour les modifications liées aux locaux, les impacts à évaluer sont :

- la mise en place de la documentation interne (procédure, instruction).
- le dossier de modification d'ouverture d'établissement,
- la rédaction d'un plan guide de validation,
- la vérification des accès,
- la vérification du contrôle des nuisibles,
- la mise à jour des plans,
- et la protection incendie et dégâts des eaux.

II.3. LES MODIFICATIONS ANALYTIQUES

Face à la diversité des méthodes analytiques, les modifications analytiques potentielles sont nombreuses. [7]

II.3.1 Les causes

Dans toute ampliation d'AMM, un paragraphe est intégré stipulant : « les conditions de fabrication et de contrôle de cette spécialité, prévues au dossier, devront être respectées ; toutefois, les méthodes de contrôle devront être modifiées en fonction des progrès de la science et de l'évolution des techniques ».

Les modifications analytiques sont donc nécessaires devant les progrès techniques et les mises à jour périodiques des différentes pharmacopées. (Exemples : le passage d'une méthode semi-quantitative à une méthode quantitative, pour la recherche de produits de dégradation ; le développement d'une méthode de Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP) en

remplacement d'une Chromatographie sur Couches Minces (CCM) ; l'instrumentalisation de certaines méthodes de la Pharmacopée Européenne pour obtenir des valeurs chiffrées et non pas une valeur limite (ex : le degré de coloration des liquides, le degré d'opalescence des liquides ...).

Des modifications analytiques peuvent être réalisées pour des raisons économiques et de productivité. L'objectif étant d'améliorer la productivité (développement de méthodes plus rapides, moins coûteuses, automatisées permettant de traiter un nombre d'échantillons beaucoup plus important et de travailler sur une plage horaire plus étendue) et d'harmoniser les méthodes afin de réduire le nombre de méthodes utilisées au laboratoire.

II.3.2 Les impacts

L'impact des modifications analytiques est double. En premier lieu, l'impact réglementaire avec une mise à jour du dossier d'enregistrement selon le guideline sur les variations.

Le deuxième impact est un travail rédactionnel (rédiger les différents protocoles de qualification et de validation ainsi que les rapports correspondants ...) puis un travail de validation analytique en fonction de la nature de la modification et de la méthode à modifier.

Les causes de modifications analytiques sont donc multiples mais ces modifications restent nécessaires pour évoluer et gagner en productivité, détectabilité, fiabilité et sécurité.

II.4. LES MODIFICATIONS LIEES AUX MATIERES PREMIERES ET AUX ARTICLES DE CONDITIONNEMENT

On pourra trouver différents types de modifications liées aux matières premières et aux articles de conditionnement, ayant des causes diverses mais entraînant souvent des impacts sur la fabrication des médicaments. [25]

II.4.1 Les causes

Ces modifications peuvent avoir plusieurs origines :

- la réglementation : utilisation des matières premières d'origine végétale ou synthétique au lieu des matières premières d'origine animale, modification des monographies de la Pharmacopée Européenne, interdiction d'utilisation des gaz à effet de serre, ...
- le site pharmaceutique : changement de fournisseur ou recherche d'un nouveau fournisseur dans un but de diversification des sources d'approvisionnement pour une meilleure sécurisation industrielle, ...
- le fournisseur : modification du procédé de fabrication, le changement d'un équipement critique du procédé, modification d'un composant pour un article de conditionnement...

II.4.2 Les impacts

Les modifications liées aux matières premières et aux articles de conditionnement sont multiples et devront être évaluées :

- impact réglementaire : s'il s'agit d'une modification des termes de l'AMM. Un dossier devra alors être déposé auprès des autorités compétentes (variations mineures ou majeures)
- impact qualité : il faut s'assurer de la reproductibilité de la qualité du médicament
- impact sur la faisabilité industrielle : selon la modification, il faudra évaluer la conformité analytique, effectuer des essais, des mesures physiques ou des essais pharmacotechniques ...

- impact organisationnel : il est nécessaire de mettre en place des cahiers des charges, des audits et des suivis réguliers avec les fournisseurs en vue d'avoir connaissance de leurs modifications et de pouvoir préparer leur impact au niveau du site de production. L'impact est pluridisciplinaire à l'intérieur du site : au niveau de l'Assurance Qualité, le Contrôle Qualité, le réglementaire, la production et la logistique).

II.5. LES MODIFICATIONS CHEZ LES FOURNISSEURS ET LES SOUS-TRAITANTS

Pour diverses raisons, les fournisseurs et les sous-traitants sont amenés eux aussi à faire des modifications. Ces modifications vont avoir un impact sur la fabrication du médicament. Il est donc nécessaire de mettre en place différents outils permettant de suivre les modifications chez les fournisseurs et les sous-traitants afin de respecter les exigences des autorités ainsi que le dossier d'AMM. [22]

Les outils sont les suivants :

- le cahier des charges qui va aborder tous les aspects détaillés de la fabrication et les conditions techniques de réalisation du produit fourni ou sous-traité,
- le contrat comprenant les notions juridiques de partage des responsabilités et les notions financières,
- les audits réguliers, spécifiques, liés au produit dont l'objectif est de valider l'adéquation des informations avec le dossier d'AMM et de rappeler les spécifications des matières qui doivent être en conformité avec ce dossier d'AMM.

II.6. LES MODIFICATIONS LIEES AUX SYSTEMES INFORMATISES

Devant l'implication grandissante des systèmes informatisés dans les processus au sein de l'industrie pharmaceutique, les autorités réglementaires ont défini un cadre réglementaire précisant les modalités d'installation, d'utilisation et de modification de ces systèmes. [4] [15] [19] [20]

Une modification sur un système informatisé doit se gérer comme toute autre modification : l'évaluation des impacts, la détermination des actions à mettre en place tout en garantissant la conformité au dossier d'AMM.

III. MISE EN PLACE D'UN SYSTEME DE MAITRISE DES CHANGEMENTS

La gestion des changements ne peut pas s'improviser et sa mise en œuvre est un projet à part entière. Elle demande une vraie organisation de fond et sa méthodologie doit être clairement définie. Il y a des étapes à réaliser dans un ordre précis afin d'assurer le succès de la mise en œuvre d'une modification. [11]

Il est donc nécessaire de mettre en place un système efficace de maîtrise des changements.

III.1 LES PRE-REQUIS

L'efficacité du système de maîtrise des changements repose sur :

- une procédure claire et accessible à tous,
- une instance de décision pluridisciplinaire : c'est le Comité de Contrôle des Changements (CCM). Cette instance étudie la pertinence de la demande et s'engage sur les moyens. Elle comprend des représentants de l'assurance qualité, du contrôle qualité, de la production, des achats ... ,
- un personnel impliqué. D'où la nécessité de dispenser une formation à la maîtrise des changements,
- une traçabilité suffisante : les demandes de changements et les décisions sont enregistrées sur un formulaire clair et simple à utiliser,
- un suivi des demandes de changement depuis leur ouverture jusqu'à leur clôture.

III.2 LES DOMAINES D'APPLICATION

La "maîtrise des changements" s'applique à toute modification survenant au cours du cycle de vie d'un produit de santé et ayant un impact direct ou indirect sur la qualité, l'efficacité ou la sécurité du produit et des systèmes associés. [7]

La modification d'un élément donné peut avoir une conséquence sur un ou plusieurs autres éléments.

En s'appuyant sur "la règle des 5M", les domaines d'application pouvant être l'objet de modification sont :

- **Matières** : modification des substances actives, des excipients, des réactifs et des articles de conditionnement. Par exemple :
 - modification de fournisseur
 - ajout d'un nouveau fournisseur
 - modification d'une clause du cahier des charges
 - modification du processus de fabrication des matières ...
- **Milieu** : modification des locaux et tout ce qui est lié à l'environnement. Par exemple :
 - modification de l'agencement interne,
 - déménagement d'équipement,
 - modification des conditions de stockage,
 - modification du lieu de stockage,
 - arrêt temporaire ou définitif d'un atelier de production ...
- **Méthode** : modifications au niveau des :
 - procédés de fabrication : modification des formules, du site de fabrication, de la taille du lot, des instructions de fabrication, de l'ordre des opérations d'un procédé, des spécifications des contrôles en cours de process...,
 - procédés de conditionnement : modification du type d'impression, des contrôles en cours de conditionnement...,
 - procédés de nettoyage,
 - méthodes analytiques : modification des réactifs ...
- **Matériel** : modifications sur les équipements, installations et systèmes automatisés impactant :
 - le mode de fonctionnement,
 - les paramètres d'exploitation,
 - la configuration,

- les instruments de mesure,
- le changement de version,
- l'amélioration de l'équipement, ...

III.3 METHODOLOGIE

La maîtrise des changements se fait en plusieurs étapes :

III.3.1 Proposition de la modification :

A. Demande de changement :

Tous les services de l'entreprise sont concernés. Ils peuvent définir les personnes habilitées à proposer un changement. Ceci implique que la personne soit sensibilisée au processus de maîtrise des changements et qu'elle ait donc reçu une formation préalable sur la maîtrise des changements.

Cette personne devient alors, « demandeur » de modification. La demande doit être discutée avec l'autorité hiérarchique du secteur concerné pour en évaluer le contenu.

Le demandeur va décrire sa demande de changement en précisant les bénéfices attendus.

Cette demande est tracée au moyen d'un formulaire à compléter sur lequel sont indiqués les éléments suivants :

- la modification prévue, la nature du changement,
- les raisons de la modification : situation actuelle, objectifs et résultats attendus,
- les éléments argumentant la modification,
- le planning de mise en œuvre du changement.

Ce formulaire est ensuite daté et signé puis adressé au Responsable du Contrôle des Modifications (RCM) qui l'enregistre et le référence.

B. Evaluation préalable de la demande :

Une première évaluation de la demande est effectuée par le demandeur et le RCM. Elle permet de s'assurer que la demande est complète et recevable, en vue de la présenter au Comité de Contrôle des Modifications (CCM) qui se réunit mensuellement.

Seules les demandes évaluées recevables par le RCM sont présentées au CCM.

A cette étape, certains points peuvent éventuellement être précisés. Un historique sur des demandes de changement similaires peut être établi. Il représente une aide à l'argumentation du demandeur et à la décision des membres du CCM.

A l'issu de cet examen préalable, les éléments de la demande sont adressés par le RCM aux membres du CCM en vue de la préparation de la réunion.

III.3.2 *Evaluation de la demande de modification par le comité de contrôle des modifications (CCM)*

Le CCM est un groupe multidisciplinaire qui a pour rôle d'évaluer les impacts des demandes de changements, d'en définir les mesures nécessaires et d'autoriser ou refuser ces changements.

Ce comité réunit :

- un coordinateur animant la réunion : le RCM
- des membres permanents décideurs : représentants du Contrôle Qualité, de l'Assurance Qualité, de la Fabrication, du Conditionnement, de la Logistique),
- le demandeur ou son représentant (supérieur hiérarchique ou autre personne compétente).

Le CCM se réunit à une fréquence définie habituellement mensuelle. Il examine la demande de changement et les pièces jointes afin d'en évaluer les conséquences.

Le CCM effectue une analyse d'impact aboutissant à une décision d'approbation ou de refus de la demande. Il identifie aussi les conditions de mise en œuvre : il s'agit notamment des qualifications et/ou validations à mener en amont de la mise en production de la modification, des mises à jour documentaires à réaliser et des autorisations réglementaires à obtenir. Le CCM va identifier également les conditions de clôture des demandes de changements qui doivent être vérifiées au moment de la clôture.

Le CCM peut demander des précisions sur la demande de modification afin de la clarifier ou la compléter sur certains points. Dans ce cas la demande n'est ni approuvée ni refusée, elle est mise en attente.

III.3.3 Exécution du plan d'action et mise en place de la modification

Le demandeur est responsable de l'exécution du plan d'action et de la mise en place de la modification.

Les aspects opérationnels qui découlent du plan d'action (protocole, commande d'échantillons, etc. ...) sont de la responsabilité du demandeur qui devra les tracer, de sorte qu'il puisse en justifier lors de la clôture de la demande.

Si des modifications du plan d'action s'avèrent nécessaires, le demandeur les fait valider par le RCM. Si ce dernier les approuve, le plan d'action est ajusté ou modifié. Dans le cas contraire, le changement est refusé.

Le demandeur s'assure que toutes les actions ont été réalisées et documentées. Il suit enfin la mise en application du changement.

III.3.4 Clôture de la demande de changement

La clôture de la demande de changement ne pourra se faire qu'après réalisation de toutes les actions prévues.

Une fois le dossier complété et toutes les actions réalisées, le demandeur initie la clôture de la demande de modification auprès du RCM.

Le demandeur fournit alors au RCM la preuve de l'exécution des mesures prédéfinies par le CCM ainsi que la référence des documents nécessaires à la clôture.

Le RCM clôture la demande sur le formulaire et l'archive en vérifiant les preuves apportées par le demandeur.

III.4 CONCLUSION

Une modification peut affecter plusieurs sous-systèmes. Ceci implique de garder à l'esprit l'obligation de maintenir un médicament intègre puisqu'au bout de la chaîne, il y a un patient. Il est donc nécessaire d'avoir un personnel qualifié et formé régulièrement au sujet de la maîtrise des changements.

Un bon système de maîtrise des changements doit utiliser une procédure approuvée et connue de tous et de garder une bonne traçabilité de toute modification, de sa proposition à sa mise en place.

**IV. SYSTEME DE MAITRISE DES CHANGEMENT : APPLICATION
DANS LE SITE ASTRAZENECA REIMS**

IV.1 PRESENTATION DU SITE ASTRAZENECA REIMS

IV.1.1 Le groupe AstraZeneca

AstraZeneca est un groupe pharmaceutique anglo-suédois situé dans les premiers rangs de l'industrie pharmaceutique mondiale. Il dispose d'une large gamme de médicaments souvent leaders dans leur domaine thérapeutique : gastro-entérologie, cardiologie, oncologie, pneumologie et neuroscience.

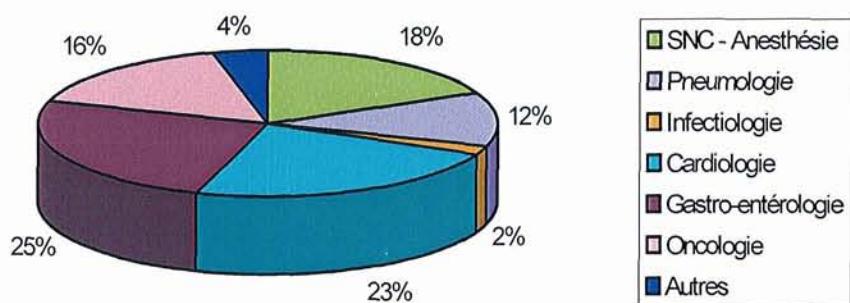


Figure 1 : Répartition des ventes par aire thérapeutique : 2006

Avec 66 800 collaborateurs dans une centaine de pays, un chiffre d'affaire de 26,5 milliards de dollars en 2006, AstraZeneca consacre plus de 14% de son chiffre d'affaires par an à la recherche et au développement. Cette part prépondérante consacrée à la recherche lui a permis d'être créateur et initiateur de nouveaux concepts thérapeutiques tels que l'anesthésie locorégionale, l'Inhibiteur de la Pompe à Proton, le bêta-bloquant cardio-sélectif, le Turbuhaler (dispositif d'inhalation pour les asthmatiques) ou encore l'anti-oestrogène de référence pour le traitement du cancer du sein.

La filiale française est la 1ère filiale européenne du groupe et la 2ème dans le monde après les Etats-Unis. Elle emploie environ 2500 personnes et intervient à toutes les étapes de la vie du médicament : recherche, développement, production, commercialisation. Outre le siège social et les réseaux de vente, l'entreprise dispose en France d'un centre de recherche et de deux sites de production : Reims et Dunkerque.

IV.1.2 Le site AstraZeneca Reims

A. Situation :

Le site est situé dans le parc industriel Pompelle dans l'agglomération de Reims et s'étend sur 7 hectares.



Figure 2 - Site AZ Reims

B. Historique:

Les installations de Reims entrent en production en 1971. Elles sont à cette époque la propriété de ICI, groupe chimique anglais. En 1975, sous l'influence de François Marq, PDG de l'entreprise, un centre de recherche est créé sur le site. Dans les années 1980, la décision est prise de spécialiser et développer Reims comme un site clé pour l'approvisionnement des pays européens, la formulation et le conditionnement des formes orales et solides. Elle s'accompagne du retrait progressif de tous les autres types de formulations. Ainsi, en 1987, les ateliers de production ont doublé de surface et un laboratoire de contrôle est mis en service. En 1993, les activités pharmaceutiques de ICI deviennent Zeneca Pharma et le site de Reims est un site clé de cette nouvelle structure. En 1999, il devient AstraZeneca après le regroupement du Suédois Astra et de l'Anglais Zeneca.

C. Activités :

Le centre de production de Reims qui emploie environ 260 personnes comprend une usine de production, assurant la formulation et le conditionnement de comprimés et gélules, et un centre de recherche spécialisé en oncologie.

L'usine de Reims réalise notamment la formulation et/ou le conditionnement de produits cardio-vasculaires (Seloken®, Flodil®, Logimax®, Atacand®, Hytacand®, Tenormine®, Tenordate®, Zestril®, Avlocardyl®, Crestor®, ...), antiasthmatiques (Bricanyl®, Oxeol®), antipaludéens (Paludrine®, Savarine®) et anticancéreux (Nolvadex® et Casodex®).

En 2005, 40% de la production et du conditionnement des formes orales solides du site de Reims étaient destinées aux marchés européens, au Japon, au Canada, à l'Afrique du sud... Le site assure aussi la distribution des produits vers les hôpitaux et les cliniques : 110 000 expéditions sont effectuées chaque année.

D. Le centre de recherche du site de Reims

Le centre de recherche est l'un des 9 sites mondiaux de recherche et Développement du groupe AstraZeneca. Il mobilise environ 40 personnes. Il a pour mission la conception, la synthèse et l'évaluation de nouvelles molécules dans le domaine de la cancérologie. Il utilise les technologies les plus modernes (robotique, résonnance magnétique nucléaire, chimie combinatoire...) et des moyens de calculs et de documentation performants. Les chercheurs travaillent en partenariat avec de nombreux experts universitaires et hospitaliers, ainsi qu'avec de grands établissements publics de santé et de recherche tels que l'INSERM, le CNRS ou l'Institut Curie.

IV.2 LA MAITRISE DES CHANGEMENTS DANS LE SITE AZ REIMS : ETAT DES LIEUX

Au court de mon stage effectué au sein du site AstraZeneca Reims dans le service Assurance Qualité, il m'a été demandé de faire un état des lieux de la maîtrise des changements et de proposer des améliorations au système existant notamment un nouveau formulaire de demande de modification ainsi que la procédure de maîtrise des changements.

IV.2.1 Les documents qualité

Le site possédait une procédure de Contrôle des Modifications (**annexe 2**) et un logigramme (**annexe 3**) qui expliquait le flux des demandes de modifications.

Les demandes de Modifications étaient enregistrées sur un formulaire format papier (référence interne : enreg000036 : Demande d'Evaluation de Modification DEM) de deux pages. (**annexe 4**)

Le responsable Assurance Qualité joue le rôle du RCM.

L'instance décisionnelle, est le Comité de Validation (CV) qui se réunit mensuellement.

Le site possédait aussi un autre comité. C'est le Comité de Contrôle des modifications (CCM). Ce comité est responsable du suivi des demandes de modifications dans le site. Il n'a aucun pouvoir décisionnel mais garantit la progression des demandes de modifications jusqu'à leur clôture.

IV.2.2 Les services demandeurs

Le site AZ Reims de production assure la formulation et le conditionnement des comprimés et gélules.

Plusieurs services interviennent dans le flux de la maîtrise des changements. Il s'agit des services : de Maintenance Conditionnement, de Développement Packaging, de Fabrication, de Maintenance Pharmaceutique, Magasin, Expéditions, Achats, Validation, Contrôle Qualité, Assurance Qualité et enfin la Documentation Pharmaceutique.

Ces services ont des activités et des fonctionnements différents. La nature de leurs demandes de modifications est donc différente et de ce fait le système de maîtrise des changements doit proposer des outils adaptés à ces modifications et aux besoins des différents demandeurs.

L'investigation auprès des différents demandeurs a permis de lister les besoins et attentes ainsi que les points de blocage de l'ancien système de maîtrise des changements.

Le nouveau système a été mis en place en prenant en compte toutes les remarques des intervenants dans le flux de la maîtrise des changements.

IV.3 LE NOUVEAU SYSTEME DE MAITRISE DES CHANGEMENTS MIS EN PLACE

IV.3.1 Formulaire Demande d'Etude de Modification (DEM)

Le nouveau formulaire prend en compte les attentes des différents demandeurs qui l'ont essayé avant d'éditer la version finale.

Ce formulaire a été mis à disposition des utilisateurs sous format électronique sur le réseau interne du site AZ Reims. (**annexe 5**)

Le remplissage du Formulaire de DEM se déroule comme suit :

- Première étape : émission de la demande de modification** : (*format électronique*)

Le demandeur remplit le questionnaire : page 1 (le nom et fonction du demandeur, l'intitulé de la modification et sa description sauf la case clôture), page 2 et 3 (évaluation de la modification), pages 5, 6 et 7 (les conditions de mise en œuvre de la modification, uniquement la partie réservée au demandeur) et les pages 8 et 9 (les conditions de clôture de la demande).

Le demandeur transmet, ensuite, le questionnaire par mail au RCM.

- Deuxième étape : pré-évaluation de la demande par le RCM** : (*format électronique*)

Le RCM exprime son avis et indique s'il existe un impact réglementaire ou MCM (système de base de données des changements internationaux du groupe AstraZeneca) de la modification. Cette évaluation se fait par échange avec un représentant du service réglementaire du siège de la filiale française AstraZeneca.

- **Troisième étape : évaluation par le CV : (format électronique)**

Le demandeur présente la DEM au CV qui émet sa décision au sujet de la modification en question.

Le CV indique les actions à réaliser nécessaires pour la mise en œuvre de la modification ainsi que les conditions de clôture.

Les décisions du CV sont reportées sur le questionnaire par le RCM.

- **Quatrième étape : impression du questionnaire et signature : (format papier)**

Le RCM transmet le questionnaire complété, par mail, au demandeur. Ce dernier l'imprime, signe et le retourne au RCM qui garde l'original du format papier.

- **Cinquième étape : clôture et archivage de la DEM : (format papier)**

Pour la clôture, le demandeur récupère l'original du formulaire auprès du RCM. Il note les références des différents documents nécessaires à la clôture puis retourne le formulaire complété au RCM. Ce dernier vérifie les références des documents puis clôture la DEM et l'archive.

Pour faciliter l'utilisation de ce formulaire, un Guide d'Utilisation expliquant comment remplir le formulaire et le cheminement des demandes au sein du Site a été mis à disposition des demandeurs. (**annexe 6**)

IV.3.2 La procédure "Contrôle des Modifications"

Suite à la modification du Formulaire DEM, la procédure gérant la maîtrise des changements a été mise à jour. (**annexe 7**)

Une fois la procédure approuvée, l'ancien formulaire a été retiré du système documentaire du site et le nouveau formulaire est devenu effectif.

a) But de la procédure

Cette procédure définit le système de gestion et de contrôle des modifications sur le site AZ Reims. Elle permet de s'assurer que toute modification, ayant un impact direct ou indirect sur le produit (procédure, procédés, méthodes, locaux, équipements, systèmes automatisés, documents qualités, documentation technique...) est formalisée, documentée et approuvée sur la base des obligations réglementaires et standards du groupe AstraZeneca.

b) Domaine d'application

Cette procédure s'applique à tous les départements de Manufacturing du site de Reims. (Maintenance Conditionnement, Développement Packaging, Fabrication, Maintenance Pharmaceutique, Magasin, Expéditions, Achats, Validation, Contrôle Qualité, Assurance Qualité et Documentation Pharmaceutique)

Toute modification ayant un impact sur un système informatisé doit également faire l'objet d'une demande spécifique auprès du CVM (Responsable de la Validation Informatique).

Ne sont pas concernés par cette procédure :

- les modifications dans le département "Contrôle Qualité" n'ayant pas d'impact sur d'autres services que le CQ. Le département CQ a sa propre procédure pour le Contrôle des Modifications,
- la création et la modification d'un Bon à Tirer (BAT) gérés par une procédure spécifique du service Développement Packaging,
- les interventions de maintenance courantes et les remplacements à l'identique,
- les modifications concernant le système SAP gérées par des procédures spécifiques. (gestion des changements du système SAP opérations France ; création / modification / suppression d'un article, d'une nomenclature, d'une ressource et d'une recette).

c) Responsabilités

- Le Demandeur : qui est responsable de la proposition de la modification, de sa mise en œuvre ainsi que l'initiation de la clôture de la demande de modification.
- Le RCM : qui enregistre la DEM et fait une première évaluation de la DEM. Il formalise la clôture de la DEM.

Le RCM est responsable du classement et l'archivage de la DEM.

- Le CV : s'occupe de l'évaluation de la demande, la définition des conditions de mise en œuvre et de clôture de la modification.
- Le CCM : responsable du suivi des DEM dans le site et garant du bon fonctionnement du système de contrôle des modifications.

d) Le Fonctionnement du système de maîtrise des changements

▪ **La DEM**

Toute modification doit être précédée d'une DEM évaluée et approuvée.

Dans certain cas, on a recourt à des DEM rétrospectives. Ce type de DEM doit rester exceptionnel et doit impérativement se limiter aux interventions sur pannes de type remplacement d'une pièce machine nécessaire à la poursuite du process. Une preuve que le remplacement à l'identique était impossible doit être apportée. Tout autre type de changement doit faire l'objet d'une DEM prospective.

Une DEM prospective urgente est préférable à une DEM rétrospective. Dans ce cas, la DEM fait l'objet d'un traitement spécifique après contact du RCM dans les meilleurs délais. Le caractère d'urgence est documenté et justifié sur la DEM.

Un formulaire de DEM est à remplir et à adresser au RCM. Le demandeur doit remplir les parties qui lui sont réservées.

Un Questionnaire de Modification Informatique (QMI) s'ajoute à la DEM si le changement impacte un système informatique, un équipement automatisé ou un logiciel.

- **Proposition d'une DEM par le Demandeur**

Tous les services du site AstraZeneca Reims sont concernés et peuvent émettre une DEM.

Chaque service, selon son organisation, définit les personnes habilitées à proposer un changement (le demandeur).

Le demandeur complète le formulaire de DEM établi à cet effet. Il remplit la partie du formulaire qui lui est réservée ensuite le transmet par mail au RCM.

Des références de documents précisant la modification peuvent être jointes à ce formulaire pour permettre d'étayer les hypothèses émises et d'argumenter le changement.

Le demandeur doit informer le propriétaire de l'équipement ainsi que le service support. Il est également responsable du suivi des actions demandées par le CV.

Avant de soumettre sa demande, le demandeur doit effectuer, avec son responsable de département, une analyse des impacts financiers et SHE (Sécurité, Hygiène et environnement).

Le demandeur propose les actions à réaliser permettant la mise en œuvre de la modification.

- **Evaluation de la DEM par le RCM**

A réception de la DEM, le RCM attribue un n° d'enregistrement (XXYYYY : XX étant l'année en cours et YYYY un numéro attribué chronologiquement selon l'année) et fait une première évaluation de la modification dans le but de s'assurer que la demande est complète et peut être présentée au CV.

Selon le cas, le cheminement de la DEM est différent :

- Local : détermination des exigences réglementaires avec le Responsable de l'Administration Pharmaceutique qui reporte à la Direction Qualité et Gouvernance (siège AZ France)
- International : détermination des exigences réglementaires globales (RIAR) via le système MCM et les procédures groupe.

Selon les champs d'application, les demandes sont ensuite soumises au Comité de Validation Produits et/ou Informatiques qui définissent les actions nécessaires à la mise en œuvre et à la clôture de la modification.

Remarque : Pour les validations informatiques, un questionnaire complémentaire (QMI) doit être complété et adressé au CVM (responsable de la validation informatique) préalablement au CV. La référence du QMI est indiquée sur la DEM.

▪ **Evaluation de la DEM par le Comité de Validation (CV)**

Les membres du CV sont les suivants : (Ou leurs représentants désignés)

- Responsable AQ
- Pharmaciens AQ
- Responsable CQ
- Responsable Validation
- Responsable Fabrication
- Responsable Maintenance Opérationnelle
- Responsable Conditionnement
- Responsable Maintenance Conditionnement

Les membres du CV analysent les impacts du changement et déterminent les moyens nécessaires pour le maîtriser.

La décision du CV est mentionnée sur le formulaire de DEM.

Le CV donne un statut à la DEM (Approuvée, Refusée ou En attente).

Le CV définit les actions à réaliser pour la mise en œuvre de la modification ainsi que les conditions de clôture de la DEM.

Remarque : si une DEM rétrospective est statuée REFUSEE par le CV, les actions suivantes sont prises :

- Remise à l'état initial (antérieur à la modification) de l'installation, matériel ou autre objet de la modification
- Consolidation de la documentation des lots concernés sur la période couverte, pour l'évaluation de l'impact par l'AQ.

- **Comité de Contrôle des Modifications (CCM)**

Ses membres sont les suivants :

- Responsable du Contrôle des Modifications
- Directeur Qualité
- Responsable Département Conditionnement
- Responsable Fabrication & Technique
- Responsable Logistique.
- Les réunions sont trimestrielles.

Le CCM a pour rôle le suivi des DEM sur le site (DEM ouvertes, abandonnées et clôturées).

- **Suivi d'une DEM et clôture**

Un projet est considéré achevé quand toutes les modalités d'action et mesures définies par le CV ont été réalisées.

Le demandeur initie la clôture de la DEM en fournissant au RCM la preuve de l'exécution des mesures prédefinies par le CV ainsi que la référence des documents nécessaires à la clôture.

Le RCM clôture la DEM en vérifiant la preuve apportée par le demandeur.

L'original du formulaire et ses pièces jointes sont classés et archivés sous la responsabilité du RCM.

- **Revue annuelle produit**

Les modifications enregistrées par le RCM font partie intégrante de la revue annuelle produit.

La revue annuelle produit (ou revue qualité produit : PQR) est un document qui reprend toutes les données concernant la production d'une spécialité pharmaceutique sur une durée significative : matières premières et articles de conditionnement, contrôles analytiques effectués, les déviations, les réclamations, les changements ... [27]

La revue annuelle produit permet d'améliorer la qualité de la production d'une entreprise.

IV.3.3 Logigramme de Contrôle des modifications

Le Logigramme qui a été approuvé se présente comme suit : (**Figure 3**)

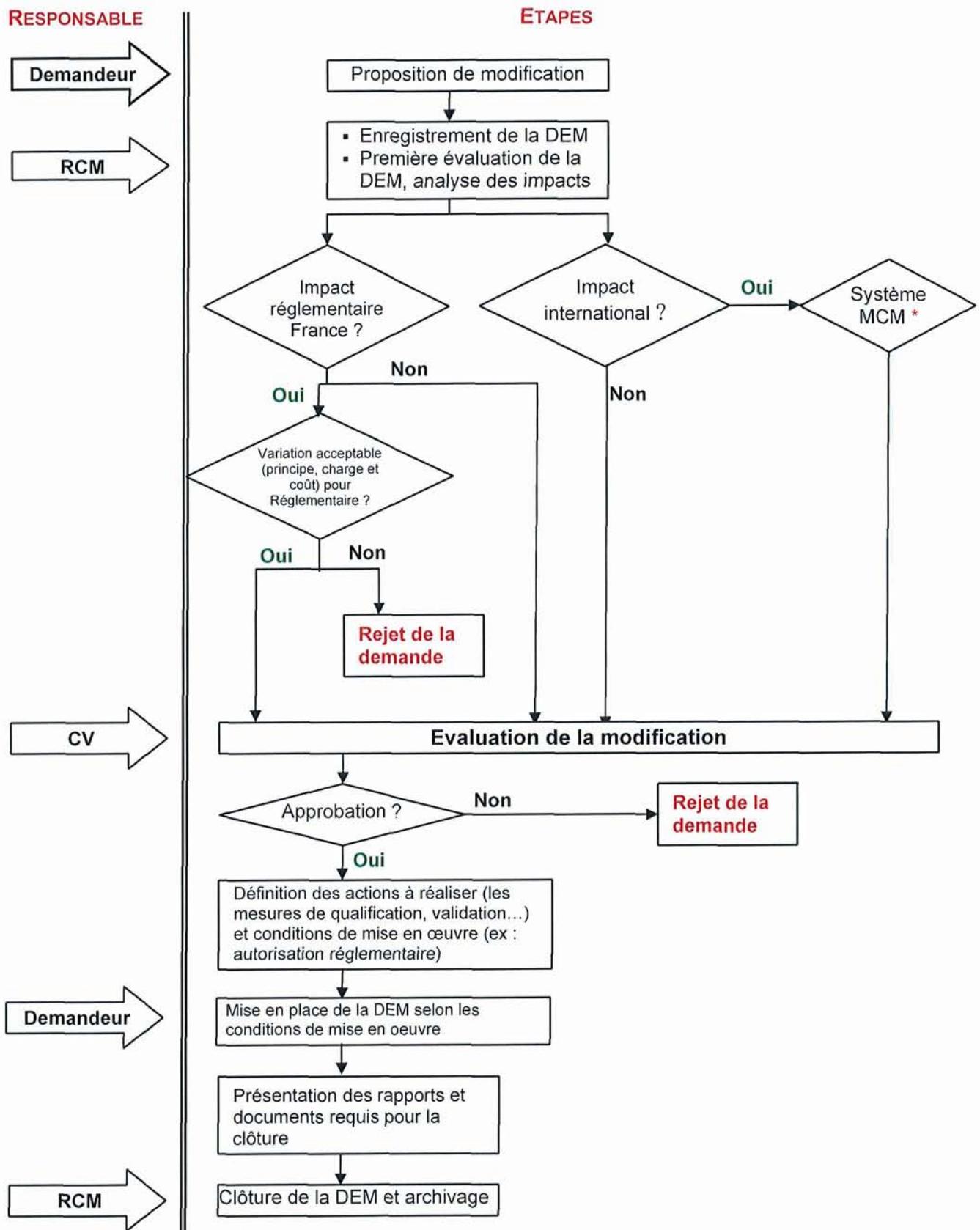


Figure 3 - Logigramme de Contrôle des Modifications

Ce logigramme est lié à la procédure de contrôle des modifications. Il décrit le cheminement des demandes de modifications et les responsabilités des différents intervenants :

- Le Demandeur :

Responsable de la proposition de la modification, de sa mise en œuvre ainsi que l'initiation de la clôture de la demande de modification.

- Le RCM

Il enregistre la DEM et fait une première évaluation de la DEM. Il formalise la clôture de la DEM.

Le RCM est responsable du classement et l'archivage de la DEM.

- Le CV

Il s'occupe de l'évaluation de la demande, la définition des conditions de mise en œuvre et de clôture de la modification.

A côté de ces 3 entités, il y a le Comité de Contrôle des modifications (CCM). Ce comité est responsable du suivi des DEM dans le site. Il est le garant du bon fonctionnement du système de Contrôle des Modifications.

IV.4 EXEMPLES DE MODIFICATIONS RENCONTREES DANS LE SITE

Ci-dessous, quelques exemples de modifications rencontrées durant mon stage au sein du site AstraZeneca Reims. Les formulaires de DEM sont joints en annexe.

IV.4.1 Exemple n°1 : suppression de l'étiquette tête de mort sur les contenants comprimés vracs [annexe 8]

A réception des comprimés vracs en provenance des autres sites du groupe AstraZeneca, le personnel applique une étiquette « tête de mort » sur les contenants des comprimés. Cette étiquette indique qu'il s'agit d'un produit chimique et toxique.

Le service Magasin, propose de retirer cette application en considérant les comprimés comme produit pharmaceutique et non chimique.

Après évaluation, le CV a rejeté cette demande puisque l'application de cette étiquette est obligatoire selon le Code de la santé article R5132-24.

IV.4.2 Exemple n° 2 : validation pour un fournisseur X d'un nouveau site Y dédié à la fabrication des étuis

Il ressort de l'évaluation de cette modification :

- l'absence d'impact réglementaire. Les fournisseurs d'étuis ne sont pas indiqués sur le dossier d'AMM,
- nécessité d'un audit du nouveau site,
- mise à jour du cahier des charges avec le fournisseur ainsi que les documents qualité du site.

Cette modification a été acceptée et mise en place.

IV.4.3 Exemple n° 3 : transfert de conditionnements de produits X sur une autre ligne

Il s'agit d'un transfert de produit sur une autre ligne de conditionnement.

Cette modification ne n'a aucun impact réglementaire. Elle a été acceptée par le CV.

Les conditions de mise en œuvre sont les suivantes : une qualification opérationnelle, une qualification de performance et une mise à jour des documents qualité du site.

IV.4.4 Exemple n° 4 : modification d'un programme sur une turbine de pelliculage

Il s'agit d'une demande de modification rétrospective.

Le service de maintenance a modifié le programme d'une turbine de pelliculage. Cet un équipement automatisé.

Le CV a approuvé cette modification en définissant les conditions de mise en œuvre : une qualification d'installation, une validation informatique et la mise à jour des documents qualité.

CONCLUSION GENERALE

La maîtrise des changements intervient à tous les niveaux de l'organisation d'une industrie pharmaceutique, des matières premières au produit fini administré au patient. C'est un outil de la vie courante des entreprises pharmaceutiques.

Cette activité se caractérise par un processus systématique et requiert rigueur et méthode.

La maîtrise des changements doit mettre en œuvre des outils et des méthodes adaptés à la réalité quotidienne du fonctionnement d'un site de production pharmaceutique.

Les facteurs clés de succès du système de contrôle des modifications sont donc :

- la compréhension précise du périmètre d'application de la procédure,
- un contenu explicite de la DEM : exposé clair et précis de la demande,
- la qualité de l'évaluation de l'impact de la modification (impact Qualité, Réglementaire, ou autre),
- l'implication de tous les acteurs. Ils doivent être convaincus de la nécessité d'une bonne analyse des demandes de changements. Ils devront définir les risques et les impacts d'un changement au bon moment,
- une traçabilité nécessaire et indispensable : rationnel des décisions, conditions de mise en œuvre du changement.

BIBLIOGRAPHIE

1. A. SAWAYA

La réglementation des modifications des termes de l'AMM des médicaments.

STP PHARMA PRATIQUES, 1997, 7 (6) : 405-410

2. Annexe 15 du guide communautaire des Bonnes Pratiques de Fabrication – Qualification et Validation – Septembre 2001.

3. Arrêté du 7 mars 2005 portant application de l'article R. 5121-41-2 du code de la santé publique et relatif aux modifications des autorisations de mises sur le marché.

Code de la Santé Publique.

Journal Officiel de la République Française, n°71 du 25 mars 2005

[Consulté le 30/06/2008]

Disponible à partir de : URL :

<http://www.journal-officiel.gouv.fr>

4. Bonnes pratiques de fabrication.

Bulletin officiel n° **2007/1 bis**.

5. C. ANCEL

Les modifications liées au procédé.

STP PHARMA PRATIQUES, 2003, 13 (6) : 422-423

6. C. LEFEBRE

Obligations réglementaires et contrôle des différentes catégories de modifications produits et établissements.

STP PHARMA PRATIQUES 2003, 13 (6) : 454-467

7. C. TROUBAT

Les modifications analytiques.

STP PHARMA PRATIQUES, 2003, 13 (6) : 424-429

8. Code de la Santé Publique

Article R5121-37 modifié par le décret n°2008-435 du 6 mai 2008 - article 28.

[Consulté le 30/06/2008]

Disponible à partir de : URL :

<http://www.journal-officiel.gouv.fr>

9. Commission Regulation (EC) No 1084/2003 of 3 June 2003 concerning the examination of variations to the terms of a marketing authorisation for medicinal products for human use and veterinary medicinal products granted by a competent authority of a Member State

Official Journal of the European Union, L 159/1, 27.6.2003

[Consulté le 30/06/2008]

Disponible à partir de : URL :

http://eur-lex.europa.eu/pri/en/oj/dat/2003/l_159/l_15920030627en00010023.pdf

10. Commission Regulation (EC) No 1085/2003 of 3 June 2003 concerning the examination of variations to the terms of a marketing authorisation for medicinal products for human use and veterinary medicinal products falling within the scope of Council Regulation (EEC) No 2309/93.

Official Journal of the European Union, L 159/24, 27.6.2003

[Consulté le 30/06/2008]

Disponible à partir de : URL :

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pmf/1085-2003.pdf>

11. Commission S.F.S.T.P, LAURENÇON-COURTEILLE F., AKTOGU N., DETOC S., FOULON C., HAPPE E., HOUDIN S., HOURLIER-SAILLY I., JEANTET P., LISSILLOUR E., MANSO DE ZUNIGA E., TOURRETTE C.

Maîtrise des changements.

STP PHARMA PRATIQUES, 2003, 13 (6) : 468-492.

12. Commission SFSTP, V. DAVOUST, I. BARDOT, V. BITSCH, M. BURGUIERE, C. CARLES, N. FOURCROY, C. JOLY, A. LE BRETON, E. ROUVET

Mise en application de la procédure sur les variations mineures (type I).

STP PHARMA PRATIQUES, 2006, 16 (2) : 123-157

13. Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals.
21 Code of Federal Regulations – Part 211
[Consulté le 30/06/2008]
Disponible à partir de : URL :
<http://www.fda.gov/cder/dmpq/cgmpregs.htm>
14. Décret n° 2005-156 du 18 février 2005 relatif aux modifications d'autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : partie Réglementaire).
Code de la Santé Publique.
Journal Officiel de la République Française, n°45 du 23 février 2005.
[Consulté le 30/06/2008]
Disponible à partir de : URL :
<http://www.journal-officiel.gouv.fr>
15. Electronic Records, Electronic Signatures.
21 Code of Federal Regulations – Part 11
[Consulté le 30/06/2008]
Disponible à partir de : URL :
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=11&showFR=1>
16. F. LAURENCON-COURTEILLE
Les modifications liées aux infrastructures.
STP PHARMA PRATIQUES, 2003, 13 (6) : 415-421
17. Guideline on dossier requirements for Type IA and IB notifications.
[Consulté le 30/06/2008]
Disponible à partir de : URL :
http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-2/c/var_type_1a1b_guideline_06-2006.pdf

18. ICH Q7A : Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients.
[Consulté le 30/06/2008]
Disponible à partir de : URL :
<http://www.fda.gov/Cder/Guidance/4286fnl.pdf>
19. J.L. JOUVE
Les modifications liées aux systèmes informatisés.
STP PHARMA PRATIQUES, 2003, **13 (6)** : 437-441
20. J.P. THIESSET
Gestion des modifications des systèmes informatisés.
STP PHARMA PRATIQUES, 2003, **13 (6)** : 442-447
21. M.D. CAMPION
Définitions des bases juridiques,
STP PHARMA PRATIQUES, 2003, **13 (6)** : 410-414
22. N. BOUVARD
Gestion des modifications chez les fournisseurs et les sous-traitants.
STP PHARMA PRATIQUES, 2003, **13 (6)** : 434-436 2003
23. NIVET J.M.
Implication de l'assurance qualité dans la gestion des changements.
STP PHARMA PRATIQUES, 1997, **7 (6)** : 441-446.
24. Qualité online, Assurance Qualité.
[Consulté le 30/06/2008]
Disponible à partir de : URL :
<http://www.qualiteonline.com/glossaire-A-252-def.html>
25. S. DAL MOLIN
Les modifications liées aux matières premières et aux articles de conditionnement,
STP PHARMA PRATIQUES, 2003, **13 (6)** : 430-433

26. Décret n°2008-834 du 22 août 2008 relatif aux établissements pharmaceutiques et à l'importation de médicaments à usage humain
Code de la Santé Publique.

Journal Officiel de la République Française, n°0197 du 24 août 2008.

[Consulté le 01/09/2008]

Disponible à partir de : URL :

<http://www.journal-officiel.gouv.fr>

27. FIMBERT Xavier

Mise en place de la revue qualité produit au sein du système d'assurance qualité d'une industrie pharmaceutique. Application à la production d'une gélule.

19-31. Th : Ph : Reims : 2006 ; P055.

28. GIDOIN Pascal, Docteur en Pharmacie

Support de formation relatif au stage sur « Le Change Control » animé par Pascal GIDOIN et Thierry VUYLSTEKER dans le cadre de l'Institut de Formation des Industries de Santé (IFIS).

ANNEXES

- Annexe 1 : Arrêté français du 7 mars 2005
- Annexe 2 : Ancienne procédure de Contrôle des Modifications (proc000087 version 6.0)
- Annexe 3 : Ancien Logigramme (desc000902 version 1.0)
- Annexe 4 : Ancien Formulaire DEM (enreg000036 v 4.0)
- Annexe 5 : Nouveau Formulaire DEM
- Annexe 6 : Description du nouveau Formulaire DEM (desc001022 version 1.0)
- Annexe 7 : Nouvelle procédure de Contrôle des Modifications (proc000087 version 7.0)
- Annexe 8 : Exemple 1 « suppression de l'étiquette tête de mort sur les contenants des compimés vracs »
- Annexe 9 : Exemple 2 « validation pour un fournisseur X d'un nouveau site Y dédié à la fabrication des étuis »
- Annexe 10 : Exemple 3 « transfert du conditionnement de produits X sur une autre ligne »
- Annexe 11 : Exemple 4 « modification d'un programme sur une turbine de pelliculage »

Annexe 1 : Arrêté français du 7 mars 2005

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS, DE LA SANTÉ ET DE LA FAMILLE

Arrêté du 7 mars 2005 portant application de l'article R. 5121-41-2 du code de la santé publique et relatif aux modifications des autorisations de mises sur le marché

NOR : SANP0520951A

Le ministre des solidarités, de la santé et de la famille,

Vu le code de la santé publique, et notamment les articles L. 5121-8, L. 5121-20 et R. 5121-41-2 ;

Sur la proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé en date du 30 juillet 2004,

Arrête :

Art. 1^{er}. – Les modifications mineures de types IA et IB d'une autorisation de mise sur le marché, ainsi que les conditions et la documentation qui sont requises en vue de l'autorisation de ces modifications dans les conditions fixées aux articles R. 5121-41-3 et R. 5121-41-4 du code de la santé publique, sont décrites en annexe au présent arrêté.

Art. 2. – Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 7 mars 2005.

Pour le ministre et par délégation :
Le directeur général de la santé,
W. DAB

ANNEXE

MODIFICATIONS MINEURES DE TYPE IA ET IB APPORTÉES À UNE AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONFORMÉMENT AUX DISPOSITIONS DES ARTICLES R. 5121-41-3 ET R. 5121-41-4 DU CODE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

Indications préliminaires

1. Les intitulés des modifications sont numérotés et les sous-catégories sont indiquées par des lettres et des chiffres. Les conditions permettant de déterminer si une modification donnée doit suivre une procédure de type IA ou IB, ainsi que les pièces requises, sont présentées pour chaque sous-catégorie et apparaissent en dessous de chaque modification.

2. Si, suite à une modification de type IA ou IB, la révision du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage ou de la notice s'avère nécessaire, celle-ci est considérée comme faisant partie intégrante de la modification.

3. Une demande ne concerne normalement qu'une seule modification. Pour qu'une demande puisse concerner une autre modification, il est nécessaire de soumettre simultanément la demande concernant cette autre modification, consécutive ou parallèle à la première, en décrivant clairement le lien existant entre les deux. La modification consécutive sera considérée comme faisant partie de la même demande de modification, ce qui n'est pas le cas de la modification parallèle.

Une modification consécutive à une modification de type IA ne peut être qu'une autre modification de type IA, tandis qu'une modification consécutive à une modification de type IB peut être soit une autre modification de type IB, soit une modification de type IA. Toute autre modification consécutive n'est pas admise et doit faire l'objet d'une demande de modification de type II en application de la procédure prévue à l'article R. 5121-41-5 du code de la santé publique.

Une modification consécutive de type IA ou de type IB est une modification qui est inévitable et résulte directement d'une autre modification, et non simplement une modification survenant au même moment.

4. Aux fins de la présente annexe, un médicament biologique est un médicament dont l'une des substances actives est une substance biologique. Une substance biologique est une substance qui est produite ou extraite à partir d'une source biologique et qui, pour sa caractérisation et la détermination de sa qualité, requiert une combinaison d'essais physico-chimico-biologiques et des données sur le procédé de production et son contrôle.

Par conséquent, les produits suivants sont considérés comme des médicaments biologiques : les médicaments immunologiques et les médicaments dérivés du sang tels que définis respectivement aux articles L. 5121-1 (6^e) et L. 5121-3 du code de la santé publique ; les médicaments relevant du champ d'application de la partie A de l'annexe du règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil du 22 juillet 1993 ; les médicaments de thérapie innovante mentionnés dans la partie IV de l'annexe de l'arrêté du 23 avril 2004 fixant les normes et protocoles applicables aux essais analytiques, toxicologiques et pharmacologiques ainsi qu'à la documentation clinique auxquels sont soumis les médicaments ou produits mentionnés à l'article L. 5121-8 du code de la santé publique.

Un changement du procédé de fabrication d'un composé non protéïnique dû à l'introduction ultérieure d'une étape biotechnologique peut être effectué conformément aux dispositions des modifications de type I n° 15 ou n° 21, selon le cas. Cette modification spécifique est sans préjudice des autres modifications figurant dans la présente annexe et susceptibles de s'appliquer dans ce contexte particulier. L'introduction dans un médicament d'un composant protéïnique obtenu par un processus biotechnologique figurant dans la partie A de l'annexe du règlement (CEE) n° 2309/93 précité entre dans le champ d'application dudit règlement.

5. Il convient de se conformer aux dispositions communautaires, telles que transposées, applicables aux groupes de produits spécifiques : l'introduction, dans la fabrication de médicaments, d'aliments et ingrédients alimentaires conformes au règlement (CE) n° 258/97 du Parlement européen et du Conseil, de colorants destinés à être employés dans les denrées alimentaires entrant dans le champ de la directive 94/36/CEE du Conseil, d'additifs alimentaires entrant dans le champ de la directive 88/388/CEE du Conseil, de solvants d'extraction au sens de la directive 88/344/CEE du Conseil modifiée et d'aliments et ingrédients alimentaires issus d'une étape biotechnologique ne doit pas être autorisée comme modification des termes d'une autorisation de mise sur le marché.

6. Il n'est pas nécessaire d'informer l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé de l'édition d'une monographie actualisée de la pharmacopée européenne ou de la pharmacopée nationale d'un Etat membre si la mise en conformité avec la monographie actualisée est effectuée dans les six mois suivant sa publication et s'il est fait référence à « l'édition actuelle » dans le dossier d'un médicament autorisé.

7. Aux fins de la présente annexe, « méthode d'essai » a la même signification que « méthode d'analyse » et « limites » a le même sens que « critères d'acceptation ».

1 CHANGEMENT DU NOM OU DE LA DÉNOMINATION sociale et/ou de l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
	1	1	IA
Conditions.			
1. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit rester la même entité juridique.			
Documentation.			
1. Document officiel émanant d'un organisme compétent (par exemple une chambre de commerce et d'industrie), mentionnant le nouveau nom ou dénomination sociale et/ou la nouvelle adresse.			

2 CHANGEMENT DE LA DÉNOMINATION du médicament	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
	1	Néant	IB
Conditions.			
1. Il ne doit y avoir aucune confusion possible avec les dénominations de médicaments existants ou avec la dénomination commune internationale.			

3 CHANGEMENT DE LA DÉNOMINATION de la substance active	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
1	1	IA	
Conditions.			
1. La substance active doit rester la même.			

3 CHANGEMENT DE LA DÉNOMINATION de la substance active 1	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
	1	IA	

Documentation.

1. Preuve de l'acceptation de la dénomination par l'Organisation mondiale de la santé ou copie de la liste des dénominations communes internationales. Pour les produits de phytothérapie, déclaration selon laquelle le nom est conforme à la note explicative sur la qualité des produits de phytothérapie.

4 CHANGEMENT DU NOM OU DE LA DÉNOMINATION sociale et/ou de l'adresse du fabricant d'une substance active pour laquelle on ne dispose pas de certificat de conformité à la pharmacopée européenne	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
	1	1,2	IA

Conditions.

1. Le site de fabrication doit rester le même.

5 CHANGEMENT DU NOM OU DE LA DÉNOMINATION et/ou de l'adresse du fabricant du produit fini	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
	1	1,2	IA

Conditions.

1. Le site de fabrication doit rester le même.

5 CHANGEMENT DU NOM OU DE LA DÉNOMINATION et/ou de l'adresse du fabricant du produit fini	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
	1	1,2	IA

6 CHANGEMENT DU CODE ATC	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
	1	1	IA

6 CHANGEMENT DU CODE ATC	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
	1	1	IA

7 REEMPLACEMENT OU AJOUT D'UN SITE de fabrication pour une partie ou la totalité du procédé de fabrication du produit fini	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
	1, 2	1, 2, 5	IA

a) Emballage extérieur pour tous les types de formes pharmaceutiques	1, 2	1, 2, 5	IA
b) Site de conditionnement primaire.			
1. Formes pharmaceutiques solides, par exemple comprimés et capsules.	1, 2, 3, 5	1, 2, 5	IA
2. Formes pharmaceutiques semi-solides ou liquides.	1, 2, 3, 5	1, 2, 5	IB
3. Formes pharmaceutiques liquides (suspensions, émulsions).	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 4, 5	IB

7	REEMPLACEMENT OU AJOUT D'UN SITE de fabrication pour une partie ou la totalité du procédé de fabrication du produit fini	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
c) Site de production.		1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IB
Conditions.				
1. Une inspection satisfaisante a été effectuée au cours des trois dernières années par un service d'inspection de l'un des Etats membres de l'Espace économique européen (EEE) ou d'un pays avec lequel l'Union européenne dispose d'un accord de reconnaissance mutuelle (ARM) opérationnel sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF).				
2. Le site est dûment autorisé (à fabriquer la forme pharmaceutique ou le produit concerné).				
3. Le produit concerné n'est pas un produit stérile.				
4. Il existe un protocole de validation ou bien la validation de la production sur le nouveau site a été effectuée avec succès conformément au protocole en vigueur avec au moins trois lots à l'échelle de production.				
5. Le produit concerné n'est pas un médicament biologique.				
6. Le procédé de fabrication reste inchangé.				
Documentation.				
1. Preuve que le site proposé est autorisé pour la fabrication de la forme pharmaceutique ou du produit concerné, c'est-à-dire :				
- pour un site de fabrication situé dans l'EEE : copie de l'autorisation de fabrication en vigueur délivrée conformément aux dispositions de l'article L. 5124-3 du code de la santé publique ou de l'article 40 de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil ;				
- pour un site de fabrication situé hors de l'EEE, lorsqu'il existe entre l'Union européenne et le pays concerné un ARM opérationnel sur les BPF : copie de l'autorisation de fabrication actuelle, certificat de conformité aux BPF ou document équivalent émanant de l'autorité compétente concernée ;				
- pour un site de fabrication situé hors de l'EEE, lorsqu'il n'existe aucun ARM de type précité : déclaration de conformité aux BPF ou document équivalent émanant d'un service d'inspection de l'un des Etats membres de l'EEE.				
2. Date de la dernière inspection satisfaisante, effectuée au cours des trois dernières années dans les installations de conditionnement, par un service d'inspection de l'un des Etats membres ou du pays concerné lorsqu'il existe entre celui-ci et l'Union européenne un ARM opérationnel sur les BPF.				
3. Date et champ d'application (par exemple spécifique au produit ou à une forme pharmaceutique, etc.) de la dernière inspection satisfaisante effectuée au cours des trois dernières années, par un service d'inspection de l'un des Etats membres ou du pays concerné lorsqu'il existe entre celui-ci et l'Union européenne un ARM opérationnel sur les BPF.				
4. Sections concernées modifiées.				
5. Les numéros des lots (au minimum trois) utilisés dans l'étude de validation doivent être indiqués ou le protocole de validation doit être soumis.				
6. La demande de modification doit énoncer clairement les fabricants « actuels » et « proposés » du produit fini.				
7. Copie des spécifications approuvées à libération et à péremption.				
8. Résultats d'analyse de lots sur un lot industriel et deux lots pilotes simulant le procédé de fabrication industriel (ou sur deux lots industriels) et données comparatives portant sur les trois derniers lots fabriqués sur le site approuvé ; les données concernant les deux prochains lots industriels fabriqués sur le nouveau site doivent être disponibles sur demande de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ou communiquées par le titulaire si elles ne sont pas conformes aux spécifications approuvées (avec l'action corrective proposée).				
9. Pour les formes semi-solides et liquides dans lesquelles la substance active est présente sous une forme non dissoute, données appropriées de validation incluant une imagerie microscopique de la distribution granulométrique de la morphologie des particules.				
Remarque.				
En cas de modification d'un site de fabrication ou de remplacement par un nouveau site de fabrication dans un pays situé en dehors de l'EEE, avec lequel l'Union européenne n'a pas d'ARM opérationnel sur les BPF, il est conseillé au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de consulter l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé avant de soumettre la demande. Il lui est également conseillé de fournir toute information relative aux inspections effectuées par un Etat membre de l'EEE au cours des deux/trois dernières années et/ou à toute inspection planifiée par un tel Etat avec les dates d'inspection, la catégorie de produit inspectée, l'autorité concernée par l'inspection et tout autre renseignement utile.				

8	CHANGEMENT DES MODALITÉS DE LIBÉRATION des lots et des essais de contrôle de qualité du produit fini	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
a) Remplacement ou ajout d'un site où ont lieu le contrôle des lots/les essais.	2, 3, 4		1, 2	IA
b) Remplacement ou ajout d'un fabricant responsable de la libération des lots.				
1. Sans contrôle des lots/essais.	1, 2		1, 2	IA
2. Avec contrôle des lots/essais.	1, 2, 3, 4		1, 2	IA
Conditions.				
1. Le fabricant responsable de la libération des lots doit être situé dans l'EEE.				
2. Le site est dûment autorisé.				
3. Le produit n'est pas un médicament biologique.				
4. Le transfert des méthodes de l'ancien site vers le nouveau site ou laboratoire d'essais a été effectué avec succès.				

8 CHANGEMENT DES MODALITÉS DE LIBÉRATION des lots et des essais de contrôle de qualité du produit fini	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
Documentation.			
1. Pour un site de fabrication situé dans l'EEE : copie de l'autorisation de fabrication en vigueur délivrée conformément aux dispositions de l'article L.5124-3 du Code de la santé publique ou de l'article 40 de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil, ou de l'accréditation officielle en tant que laboratoire d'essai (ou document équivalent). Pour un site de fabrication situé hors de l'EEE, lorsqu'il existe entre l'Union européenne et le pays concerné un ARM opérationnel sur les BPF : copie de l'autorisation de fabrication actuelle, certificat de conformité aux BPF ou copie de l'accréditation officielle en tant que laboratoire d'essai ou document équivalent émanant de l'autorité compétente concernée. 2. La demande de modification doit énoncer clairement les fabricants « actuels autorisés » et « proposés » du produit fini.			

9 SUPPRESSION D'UN SITE DE FABRICATION (y compris site de fabrication d'une substance active, d'une substance intermédiaire ou d'un produit fini, site de conditionnement, site du fabricant responsable de la libération des lots, site où est effectué le contrôle des lots)	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
	Néant	1	IA
Documentation.			
1. La demande de modification doit énoncer clairement les fabricants « actuels autorisés » et « proposés ».			

10 CHANGEMENT MINEUR DU PROCÉDÉ de fabrication de la substance active	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
	1, 2, 3	1, 2, 3	IB
Conditions.			
1. Il n'y a pas de modification qualitative ou quantitative du profil d'impuretés ou de modification des propriétés physico-chimiques. 2. La substance active n'est pas une substance biologique. 3. Le procédé de synthèse reste le même : en d'autres termes, les substances intermédiaires utilisées restent les mêmes. Dans le cas de médicaments à base de plantes, l'origine géographique, la production de la substance végétale et la voie de fabrication sont identiques.			
Documentation.			
1. Modification des sections concernées et du dossier confidentiel de la substance active ou « Drug Master File » approuvé (s'il y a lieu), avec comparaison directe du procédé approuvé et du nouveau procédé. 2. Résultats d'analyse présentés sous forme de tableau comparatif sur au moins deux lots (échelle pilote minimale) fabriqués selon le procédé de synthèse approuvé et selon le procédé de synthèse proposé. 3. Copie des spécifications approuvées de la substance active.			

11 CHANGEMENT DE LA TAILLE DU LOT de la substance active ou de la substance intermédiaire	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
a) Jusqu'à dix fois supérieure à la taille initiale du lot approuvée lors de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché.	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Réduction de la taille du lot	1, 2, 3, 4, 5,	1, 2	IA
c) Plus de dix fois supérieure à la taille initiale du lot approuvée lors de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché.	1, 2, 3, 4	1, 3, 4	IB
Conditions.			
1. Tout changement des méthodes de fabrication doit résulter uniquement du passage à une échelle supérieure, par exemple de l'utilisation d'équipements qualifiés de taille différente. 2. Les résultats d'essais portant sur au moins deux lots conformes aux spécifications doivent être disponibles pour la taille de lot proposée. 3. La substance active n'est pas une substance biologique. 4. Le changement n'affecte pas la reproductibilité du procédé. 5. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenant au cours de la fabrication ou être dû à des préoccupations relatives à la stabilité.			

11	CHANGEMENT DE LA TAILLE DU LOT de la substance active ou de la substance intermédiaire	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
Documentation.				
1. Sections concernées modifiées.				
2. Numéros des lots contrôlés et fabriqués avec la nouvelle taille de lot.				
3. Résultats d'analyse présentés sous forme de tableau comparatif sur au minimum un lot industriel fabriqué avec la taille de lot autorisée et la nouvelle taille de lot proposée. Les données concernant les deux prochains lots de pleine échelle industrielle doivent être disponibles sur demande de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ou communiquées par le titulaire si elles ne sont pas conformes aux spécifications approuvées (avec l'action corrective proposée).				
4. Copie des spécifications approuvées de la substance active (et s'il y a lieu de l'intermédiaire).				

12	CHANGEMENT DE SPÉCIFICATION D'UNE SUBSTANCE active ou d'une matière première/d'une substance intermédiaire/ d'un réactif utilisé dans le procédé de fabrication de la substance active	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
a) Resserrement des limites des spécifications.		1, 2, 3	1, 2	IA
		2, 3	1, 2	IB
b) Ajout d'un nouveau test ou paramètre aux spécifications.				
1. D'une substance active.	2, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5, 6		IB
2. D'une matière première/d'une substance intermédiaire/d'un réactif utilisé dans le procédé de fabrication de la substance active	2, 4	1, 2, 3, 4		IB

Conditions.
1. Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement, pris lors d'évaluations précédentes, de revoir les limites des spécifications (par exemple au cours de la procédure de demande d'autorisation de mise sur le marché ou d'une procédure de modification de type II).
2. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenant au cours de la fabrication.
3. Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuellement approuvées.
4. La nouvelle méthode d'analyse ne recourt pas à une technique innovante non standard ou à une technique standard utilisée de manière originale.
5. La substance active n'est pas une substance biologique.

Documentation.
1. Sections concernées modifiées.
2. Tableau comparatif des spécifications approuvées et proposées.
3. Détails de toute nouvelle méthode d'analyse et données de validation.
4. Résultats d'analyse sur deux lots de production de la substance concernée, comprenant tous les tests prévus dans la monographie de contrôle de la substance active.
5. Le cas échéant, données comparatives concernant le profil de dissolution du produit fini, obtenues sur au moins un lot pilote contenant la substance active conforme aux spécifications approuvées et aux spécifications proposées. Dans le cas des produits de phytothérapie, ces données peuvent être remplacées par des données comparatives de désagrégation.
6. Si nécessaire, justification de la non-soumission d'une nouvelle étude de bioéquivalence conformément aux notes explicatives sur l'étude de la biodisponibilité et de la bioéquivalence.

13	CHANGEMENT DE LA MÉTHODE D'ANALYSE d'une substance active ou d'une matière première/ d'une substance intermédiaire/d'un réactif utilisé dans le procédé de fabrication de la substance active	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
a) Changement mineur apporté à une méthode d'analyse approuvée.	1, 2, 3, 5	1		IA
b) Autres changements apportés à une méthode d'analyse, dont remplacement ou ajout d'une méthode d'analyse.	2, 3, 4, 5	1, 2		IB

Conditions.
1. La méthode d'analyse doit rester la même (est admise, par exemple, la modification de la longueur de colonne ou de la température, mais pas celle du type de colonne ou de la méthode); aucune nouvelle impureté ne doit être détectée.
2. Des études de (re-)validation appropriées ont été réalisées conformément aux lignes directrices applicables.
3. Les résultats de la validation de la méthode montrent que la nouvelle méthode d'analyse est au moins équivalente à l'ancienne.
4. La nouvelle méthode d'analyse ne recourt pas à une technique innovante non standard ou à une technique standard utilisée de manière originale.
5. La substance active, la matière première, la substance intermédiaire ou le réactif ne sont pas des substances biologiques.

13 CHANGEMENT DE LA MÉTHODE D'ANALYSE d'une substance active ou d'une matière première/ d'une substance intermédiaire/d'un réactif utilisé dans le procédé de fabrication de la substance active	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
Documentation.			
1. Sections concernées modifiées (avec une description de la méthodologie analytique, un résumé des données de validation et des spécifications révisées concernant les impuretés (s'il y a lieu). 2. Résultats comparatifs de validation montrant l'équivalence entre la méthode d'analyse approuvée et la méthode d'analyse proposée.			

14 CHANGEMENT DU FABRICANT DE LA SUBSTANCE active ou de la matière première/de la substance intermédiaire/du réactif utilisé dans le procédé de fabrication de la substance active, pour lequel on ne dispose pas de certificat de conformité à la Pharmacopée européenne	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
a) Changement du site d'un fabricant déjà approuvé (remplacement ou ajout).	1, 2, 4	1, 2, 3, 4, 5	IB
b) Nouveau fabricant (remplacement ou ajout).	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5	IB

Conditions.
1. Les spécifications (y compris les contrôles en cours de fabrication, les méthodes d'analyse de l'ensemble des substances), la méthode de préparation (y compris la taille des lots) et la voie de synthèse détaillée sont identiques à celles déjà approuvées.
2. Si des substances d'origine humaine ou animale sont utilisées dans le procédé, le fabricant ne recourt à aucun nouveau fournisseur devant faire l'objet d'une évaluation en matière de sécurité virale ou de conformité avec la note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire et ses révisions publiées par la Commission des Communautés européennes au <i>Journal officiel de l'Union européenne</i> .
3. L'actuel ou le nouveau fabricant de la substance active n'utilise pas de dossier confidentiel de la substance active ou « Drug Master File ».
4. Le changement ne concerne pas un médicament contenant une substance active biologique.

Documentation.
1. Sections concernées modifiées.
2. Déclaration du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché attestant que la voie de synthèse (ou, dans le cas des produits de phytothérapie, le cas échéant, le procédé de préparation, la source géographique, la production de l'extrait végétal et la voie de fabrication), les procédures de contrôle de la qualité et les spécifications de la substance active et de la matière première/réactif/produit intermédiaire du procédé de fabrication de la substance active (s'il y a lieu) sont les mêmes que ceux déjà approuvés.
3. Soit un certificat de conformité à la Pharmacopée européenne relativ au risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales (EST) pour toute nouvelle source de matière soit, s'il y a lieu, des documents montrant que la source spécifique du matériel à risque d'EST a déjà été évaluée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et qu'elle est conforme à la note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire. Les informations doivent inclure les éléments suivants : nom du fabricant, espèces et tissus d'où la matière est dérivée, pays d'origine des animaux source, utilisation et précédente acceptation.
4. Résultats d'analyse présentés sous forme de tableau comparatif sur au moins deux lots (échelle pilote minimale) de la substance active fabriquée par le producteur approuvé (ou site de production approuvé) et par le producteur proposé (ou site de production proposé).
5. La demande de modification doit énoncer clairement les fabricants « actuels autorisés » et « proposés ».

15 PRÉSENTATION D'UN CERTIFICAT DE CONFORMITÉ à la Pharmacopée européenne nouveau ou actualisé pour une substance active ou une matière première/ une substance intermédiaire/un réactif utilisé dans le procédé de fabrication de la substance active	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
a) Par un fabricant actuellement approuvé.	1, 2, 4	1, 2, 3, 4, 5	IA
b) Par un nouveau fabricant (remplacement ou ajout).			
1. Substance stérile.	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5	IB
2. Autres substances.	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5	IA

Conditions.
1. Les spécifications du produit fini à libération et à péremption restent inchangées.
2. Les éventuelles spécifications additionnelles (à la Pharmacopée européenne) restent inchangées pour les impuretés et les exigences spécifiques au produit (par exemple, dimension des particules, forme polymorphique).
3. La substance active sera testée immédiatement avant l'utilisation, si le certificat de conformité à la Pharmacopée européenne n'inclut pas de période de recontrôle.
4. Le procédé de fabrication de la substance active, de la matière première/de la substance intermédiaire/du réactif n'inclut pas l'utilisation de substances d'origine humaine ou animale nécessitant une évaluation en matière de sécurité virale.

15 PRÉSENTATION D'UN CERTIFICAT DE CONFORMITÉ à la Pharmacopée européenne nouveau ou actualisé pour une substance active ou une matière première/ une substance intermédiaire/un réactif utilisé dans le procédé de fabrication de la substance active	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
<p>Documentation.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Copie du certificat de conformité à la Pharmacopée européenne en vigueur. 2. Sections concernées modifiées. 3. Résultats d'analyse sur trois lots conformes au certificat de conformité à la Pharmacopée européenne et à ses annexes éventuelles. 4. S'il y a lieu, document fournissant des informations sur toutes les matières entrant dans le champ d'application de la note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire, y compris celles utilisées dans la fabrication de la substance active. Les informations suivantes doivent être fournies pour chaque matière de ce type : nom du fabricant, espèces et tissus d'où la matière est dérivée, pays d'origine des animaux source et utilisation de la matière. 5. La demande de modification doit énoncer clairement les fabricants « actuels autorisés » et « proposés » ainsi que, dans le cas d'une révision ou d'un renouvellement du certificat de conformité à la Pharmacopée, la nature de la modification qui a conduit à cette révision ou à ce renouvellement. Une copie de la version précédente du certificat de conformité à la Pharmacopée doit être fournie. <p>Remarque.</p> <p>La référence aux spécifications inchangées relatives aux impuretés mentionnée dans la condition n° 2 doit, s'il y a lieu, faire référence aux impuretés supplémentaires nouvelles. Dans la modification n° 10 concernant un changement mineur du procédé de fabrication de la substance active, la condition n° 1 stipule l'absence de modification qualitative ou quantitative du profil d'impuretés ou de modification des propriétés physico-chimiques. Dans la modification n° 12 concernant un changement de spécification d'une substance active, un resserrement des limites des spécifications ou l'ajout de nouveaux tests sont autorisés. L'une des conditions requises pour que ces modifications répondent aux critères d'une modification de type I est que la modification ne doit pas être le résultat d'événements inattendus survenant durant la fabrication. Les conditions de ces modifications doivent être prises en compte pour remplir les conditions de la modification n° 15.</p>			

16 PRÉSENTATION D'UN CERTIFICAT DE CONFORMITÉ à la Pharmacopée européenne relatif au risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales (EST), nouveau ou actualisé, pour une substance active ou une matière première/ une substance intermédiaire/un réactif utilisé dans le procédé de fabrication de la substance active, pour un fabricant et un procédé de fabrication actuellement approuvé	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
	Néant	1, 2, 3	IA

Documentation.

1. Copie du certificat de conformité à la Pharmacopée européenne relatif au risque d'EST en vigueur.
2. Sections concernées modifiées.
3. Document fournissant des informations sur toutes les matières entrant dans le champ d'application de la note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire, y compris celles utilisées dans la fabrication de la substance active. Les informations suivantes doivent être fournies pour chaque matière de ce type : nom du fabricant, espèces et tissus d'où la matière est dérivée, pays d'origine des animaux source et utilisation de la matière.

17 CHANGEMENT	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
a) De la période de recontrôle de la substance active.	1, 2, 3	1, 2	IB
b) Des conditions de stockage de la substance active.	1, 2	1, 2	IB

Conditions.

1. Les études de stabilité ont été effectuées conformément au protocole actuellement approuvé. Les études doivent montrer que les spécifications applicables sont toujours respectées.
2. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenant au cours de la fabrication ou être dû à des préoccupations relatives à la stabilité du médicament.
3. La substance active n'est pas une substance biologique.

Documentation.

1. Sections concernées modifiées, avec les résultats des études de stabilité appropriées en temps réel, réalisées conformément aux recommandations concernant la conduite des études de stabilité sur au moins deux (trois pour les médicaments biologiques) lots de taille pilote ou de production de la substance active dans le matériau de conditionnement approuvé et couvrant la durée de la période de recontrôle demandée ou les conditions de conservation demandées.
2. Copie des spécifications approuvées de la substance active.

18	REEMPLACEMENT D'UN EXCIPIENT par un excipient comparable	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
		1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	

Conditions.

1. Le nouvel excipient doit avoir les mêmes caractéristiques fonctionnelles.
2. Le profil de dissolution du nouveau produit, déterminé sur la base d'au moins deux lots pilotes, est comparable à l'ancien (pas de différences significatives en matière de comparabilité ; voir les notes explicatives sur l'étude de la biodisponibilité et de la bioéquivalence, annexe II). Pour les médicaments à base de plantes, pour lesquels les essais de dissolution peuvent être impossibles, le temps de désagrégation du nouveau produit est comparable à l'ancien.
3. Le nouvel excipient ne contient pas de substances d'origine humaine ou animale nécessitant une évaluation en matière de sécurité virale.
4. Le remplacement ne concerne pas un médicament contenant une substance active biologique.
5. Les études de stabilité réalisées conformément aux lignes directrices applicables ont débuté sur au moins deux lots pilotes ou de production ; le titulaire dispose de données de stabilité satisfaisantes portant sur au moins trois mois et il donne la garantie que ces études seront finalisées. Les résultats seront transmis immédiatement à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, s'ils ne sont pas conformes aux spécifications ou peuvent être non conformes aux spécifications à préremption (accompagnées de l'action corrective proposée).

Documentation.

1. Sections concernées modifiées.
2. Le choix du nouvel excipient doit être justifié par un développement pharmaceutique approprié (comprenant le cas échéant les aspects stabilité et conservation antimicrobienne).
3. Pour les formes pharmaceutiques solides, données comparatives du profil de dissolution du produit fini, obtenues sur au moins deux lots pilotes entre la nouvelle et l'ancienne composition. Dans le cas des produits de phytothérapie, ces données peuvent être remplacées par des données comparatives de désagrégation.
4. Justification de la non-soumission d'une nouvelle étude de bioéquivalence conforme aux notes explicatives sur l'étude de la biodisponibilité et de la bioéquivalence.
5. Soit un certificat de conformité à la Pharmacopée européenne pour tout nouveau composant animal présentant un risque d'EST, soit, s'il y a lieu, des documents montrant que la source spécifique du matériel à risque d'EST a déjà été évaluée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et qu'elle est conforme à la note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire. Les informations doivent inclure les éléments suivants : nom du fabricant, espèces et tissus d'où la matière est dérivée, pays d'origine des animaux source, utilisation et preuve de la précédente acceptation.
6. Données démontrant que le nouvel excipient n'interfère pas avec la méthode d'analyse du contrôle du produit fini (le cas échéant).
7. Les numéros des lots mis en stabilité doivent être fournis.

19	CHANGEMENT DE SPÉCIFICATION D'UN EXCIPIENT	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
a)	Resserrement des limites des spécifications.	1, 2, 3	1, 2	IA
		2, 3	1, 2	IB
b)	Ajout d'un nouveau test ou paramètre aux spécifications.	2, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5, 6	IB

Conditions.

1. Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement, pris lors d'évaluations précédentes (par exemple au cours de la procédure de demande d'autorisation de mise sur le marché ou d'une procédure de modification de type II).
2. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenant au cours de la fabrication.
3. Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuellement approuvées.
4. La nouvelle méthode d'analyse ne recourt pas à une technique non standard innovante ou à une technique standard utilisée de manière originale.
5. Le changement ne concerne pas des adjuvants de vaccins ou des excipients biologiques.

Documentation.

1. Sections concernées modifiées.
2. Tableau comparatif des spécifications approuvées et proposées.
3. Détails de la nouvelle méthode d'analyse et résumé des données de validation.
4. Résultats d'analyse de lot sur deux lots de production pour tous les tests des nouvelles spécifications.
5. Le cas échéant, données comparatives du profil de dissolution du produit fini, obtenues sur au moins un lot pilote contenant l'excipient conforme aux spécifications approuvées et proposées. Dans le cas des produits de phytothérapie, ces données peuvent être remplacées par des données comparatives de désagrégation.
6. Si nécessaire, justification de la non-soumission d'une nouvelle étude de bioéquivalence conforme aux notes explicatives sur l'étude de la biodisponibilité et de la bioéquivalence.

20	CHANGEMENT DE LA MÉTHODE D'ANALYSE d'un excipient	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
a)	Changement mineur apporté à une méthode d'analyse approuvée.	1, 2, 3, 5	1	IA

20 CHANGEMENT DE LA MÉTHODE D'ANALYSE d'un excipient	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
b) Changement mineur apporté à une méthode d'analyse approuvée pour un excipient biologique.	1, 2, 3	1, 2	IB
c) Autres changements apportés à une méthode d'analyse, dont remplacement d'une méthode d'analyse approuvée par une nouvelle méthode d'analyse.	2, 3, 4, 5	1, 2	IB

Conditions.

1. La méthode d'analyse doit rester la même (est admise, par exemple, la modification de la longueur de colonne ou de la température, mais pas celle du type de colonne ou de la méthode); aucune nouvelle impureté ne doit être détectée.
2. Des études de (re-)validation appropriées ont été réalisées conformément aux lignes directrices applicables.
3. Les résultats de la validation de la méthode montrent que la nouvelle méthode d'analyse est au moins équivalente à l'ancienne.
4. La nouvelle méthode d'analyse ne recourt pas à une technique non standard innovante ou à une technique standard utilisée de manière originale.
5. La substance n'est pas un excipient biologique.

Documentation.

1. Sections concernées modifiées, avec une description de la méthodologie analytique, un résumé des données de validation, les spécifications révisées concernant les impuretés (s'il y a lieu).
2. Résultats comparatifs de validation montrant l'équivalence entre la méthode d'analyse approuvée et la méthode d'analyse proposée.

21 PRÉSENTATION D'UN CERTIFICAT DE CONFORMITÉ à la Pharmacopée européenne nouveau ou actualisé pour un excipient	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
a) Par un fabricant actuellement autorisé.	1, 2, 3	1, 2, 3	IA
b) Par un nouveau fabricant (remplacement ou ajout).			
1. Substance stérile.	1, 2, 3	1, 2, 3	IB
2. Autres substances.	1, 2, 3	1, 2, 3	IA

Conditions.

1. Les spécifications du produit fini à libération et à péremption restent inchangées.
2. Les éventuelles spécifications additionnelles (à la Pharmacopée européenne) restent inchangées pour les exigences spécifiques au produit (par exemple dimension des particules, forme polymorphique).
3. Le procédé de fabrication de l'excipient n'inclut pas l'utilisation de substances d'origine humaine ou animale nécessitant une évaluation en matière de sécurité virale.

Documentation.

1. Copie du certificat de conformité à la Pharmacopée européenne en vigueur.
2. Sections concernées modifiées.
3. S'il y a lieu, document fournissant des informations sur toutes les matières entrant dans le champ d'application de la note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire, y compris celles utilisées dans la fabrication de l'excipient. Les informations suivantes doivent être fournies pour chaque matière de ce type : nom du fabricant, espèces et tissus d'où la matière est dérivée, pays d'origine des animaux source et utilisation de la matière.

22 PRÉSENTATION PAR UN FABRICANT ACTUELLEMENT autorisé ou un nouveau fabricant (remplacement ou ajout) d'un certificat de conformité à la Pharmacopée européenne relatif au risque d'EST, nouveau ou actualisé, pour un excipient	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
	Néant	1, 2, 3	IA

Documentation.

1. Copie du certificat de conformité à la Pharmacopée européenne relatif au risque d'EST en vigueur.
2. Sections concernées modifiées.
3. Document fournissant des informations sur toutes les matières entrant dans le champ d'application de la note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire, y compris celles utilisées dans la fabrication de l'excipient. Les informations suivantes doivent être fournies pour chaque matière de ce type : nom du fabricant, espèces et tissus d'où la matière est dérivée, pays d'origine des animaux source et utilisation de la matière.

23 CHANGEMENT DE LA SOURCE D'UN EXCIPIENT ou d'un réactif: remplacement d'un produit présentant un risque d'EST par une substance végétale ou de synthèse	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
a) Excipient ou réactif utilisé dans la fabrication d'une substance active biologique ou dans la fabrication d'un produit fini contenant une substance active biologique.	1	1, 2	IB
b) Autres cas.	1	1	IA
<p>Conditions.</p> <p>1. Les spécifications de l'excipient et du produit fini à libération et à péremption restent inchangées.</p>			
<p>Documentation.</p> <p>1. Déclaration du fabricant de la matière, selon laquelle elle est purement d'origine végétale ou synthétique.</p> <p>2. Etude d'équivalence des matières et de l'impact sur la production de la matière finale.</p>			

24 CHANGEMENT DE LA SYNTHÈSE ou de l'extraction d'un excipient ne figurant pas dans la Pharmacopée (s'il est décrit dans le dossier)	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
	1, 2	1, 2, 3, 4	IB
<p>Conditions.</p> <p>1. Les spécifications restent inchangées ; il n'y a pas de modification qualitative et quantitative du profil d'impuretés ou de modification des propriétés physico-chimiques.</p> <p>2. L'excipient n'est pas une substance biologique.</p>			
<p>Documentation.</p> <p>1. Sections concernées modifiées.</p> <p>2. Résultats d'analyse présentés sous forme de tableau comparatif sur au moins deux lots (échelle pilote minimale) de l'excipient fabriqué selon le procédé de synthèse approuvé et le nouveau procédé de synthèse.</p> <p>3. Le cas échéant, données comparatives du profil de dissolution du produit fini, obtenues sur au moins deux lots (échelle pilote minimale). Dans le cas des produits de phytothérapie, ces données peuvent être remplacées par des données comparatives de désagrégation.</p> <p>4. Copie des spécifications approuvées et nouvelles de l'excipient, s'il y a lieu.</p>			

25 CHANGEMENT EN VUE DE SE CONFORMER à la Pharmacopée européenne ou à la Pharmacopée nationale d'un Etat membre	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
a) Changement des spécifications d'une substance ne figurant pas auparavant dans la Pharmacopée européenne en vue de se conformer à celle-ci ou à la Pharmacopée nationale d'un Etat membre.			
1. Substance active.	1, 2	1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
2. Excipient.	1, 2	1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
b) Changement en vue de se conformer à une mise à jour de la monographie applicable de la Pharmacopée européenne ou de la Pharmacopée nationale d'un Etat membre.			
1. Substance active.	1, 2	1, 2	IA
2. Excipient.	1, 2	1, 2	IA
<p>Conditions.</p> <p>1. Le changement est effectué exclusivement pour se conformer à la Pharmacopée.</p> <p>2. Les éventuelles spécifications (complémentaires à la Pharmacopée) restent inchangées pour les exigences spécifiques au produit (par exemple profil granulométrique, forme polymorphique).</p>			

25	CHANGEMENT EN VUE DE SE CONFORMER à la Pharmacopée européenne ou à la Pharmacopée nationale d'un Etat membre	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
Documentation.				
1. Sections concernées modifiées.				
2. Tableau comparatif des spécifications approuvées et proposées.				
3. Résultats d'analyse sur deux lots de production de la substance concernée, comprenant tous les tests prévus dans la monographie de contrôle.				
4. Données démontrant la conformité de la monographie pour le contrôle de la substance : par exemple, comparaison des impuretés potentielles avec celles de la liste de transparence de la monographie.				
5. Le cas échéant, résultats d'analyse présentés sous forme de tableau comparatif sur deux lots de production du produit fini contenant la substance conforme aux spécifications approuvées et aux spécifications proposées ainsi que, le cas échéant, données comparatives du profil de dissolution du produit fini, obtenues sur au moins un lot pilote. Dans le cas des produits de phytothérapie, ces données peuvent être remplacées par des données comparatives de désagrégation.				
6. Dans le cas des médicaments biologiques, démonstration de la qualité constante et du maintien du procédé de production.				

26	CHANGEMENT DES SPÉCIFICATIONS du conditionnement primaire du produit fini	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
a) Resserrement des limites des spécifications.	1, 2, 3	1, 2	IA	
	2, 3	1, 2	IB	
b) Ajout d'un nouveau test ou paramètre aux spécifications.	2, 4	1, 2, 3, 4	IB	
Conditions.				
1. Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement, pris lors d'évaluations précédentes, de revoir les limites des spécifications (par exemple au cours de la procédure de demande d'autorisation de mise sur le marché ou d'une procédure de modification de type II).				
2. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenant au cours de la fabrication.				
3. Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuellement approuvées.				
4. La nouvelle méthode d'analyse ne recourt pas à une technique non standard innovante ou à une technique standard utilisée de manière originale.				
Documentation.				
1. Sections concernées modifiées.				
2. Tableau comparatif des spécifications approuvées et proposées.				
3. Détails de toute nouvelle méthode d'analyse et données de validation.				
4. Résultats d'analyse portant sur deux lots comprenant tous les tests de la monographie de contrôle.				

27	CHANGEMENT D'UNE MÉTHODE D'ANALYSE du conditionnement primaire du produit fini	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
a) Changement mineur apporté à une méthode d'analyse approuvée.	1, 2, 3	1	IA	
b) Autres changements apportés à une méthode d'analyse, dont remplacement ou ajout d'une méthode d'analyse.	2, 3, 4	1, 2	IB	
Conditions.				
1. La méthode d'analyse doit rester la même (est admise, par exemple, la modification de la longueur de colonne ou de la température, mais pas celle du type de colonne ou de la méthode).				
2. Des études de (re-)validation appropriées ont été réalisées conformément aux lignes directrices applicables.				
3. Les résultats de la validation de la méthode montrent que la nouvelle méthode d'analyse est au moins équivalente à l'ancienne.				
4. La nouvelle méthode d'analyse ne recourt pas à une technique non standard innovante ou à une technique standard utilisée de manière originale.				
Documentation.				
1. Sections concernées modifiées (inclus une description de la méthodologie analytique et un résumé des données de validation).				
2. Résultats comparatifs de validation montrant l'équivalence entre la méthode d'analyse approuvée et la méthode d'analyse proposée.				

28	CHANGEMENT APPORTÉ DANS UN ÉLÉMENT du matériau de conditionnement (primaire) qui n'est pas en contact avec la formulation du produit fini (par exemple couleur du bouchon amovible, anneaux de code couleur sur les ampoules, protecteur d'aiguille [utilisation d'un plastique différent])	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
		1	1	IA

Conditions.

1. Le changement ne concerne pas un élément fondamental du matériau de conditionnement affectant le mode de dispensation, l'utilisation, la sécurité ou la stabilité du produit fini.

Documentation.

1. Sections concernées modifiées.

29	CHANGEMENT DE LA COMPOSITION qualitative et/ou quantitative du matériau de conditionnement primaire	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
a)	Formes pharmaceutiques semi-solides ou liquides.	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5	IB
b)	Toutes les autres formes pharmaceutiques.	1, 2, 3, 4	1, 4, 5	IA
		1, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5	IB

Conditions.

1. Le produit concerné n'est ni un produit biologique ni un produit stérile.
2. Le changement concerne uniquement le même type et le même matériel de conditionnement (passage d'une plaquette thermoformée à une autre plaquette thermoformée).
3. Pour ce qui est de ses propriétés pertinentes, le matériau de conditionnement proposé doit être au moins équivalent au matériau approuvé.
4. Les études de stabilité appropriées réalisées conformément aux lignes directrices applicables ont débuté sur au moins deux lots pilotes ou de production ; le titulaire dispose de données de stabilité portant sur au moins trois mois. La garantie est donnée que ces études seront finalisées et que les résultats seront transmis immédiatement à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, s'ils ne sont pas conformes aux spécifications à péremption (accompagnées de l'action corrective proposée).

Documentation.

1. Sections concernées modifiées.
2. Données appropriées sur le nouveau conditionnement (données comparatives de perméabilité par exemple à l'O₂, au CO₂, à l'humidité).
3. Une preuve doit être fournie de l'absence d'interaction entre le contenu et le matériau de conditionnement (par exemple, absence de migration des composants du matériau proposé dans le contenu et absence de perte de composants du produit dans le conditionnement).
4. Les numéros des lots mis en stabilité doivent être fournis.
5. Comparaison, s'il y a lieu, des spécifications approuvées et proposées.

30	CHANGEMENT (REMPLEMENT, AJOUT ou suppression) du fournisseur d'éléments ou de dispositifs de conditionnement (lorsqu'ils sont mentionnés dans le dossier), à l'exclusion des chambres d'inhalation pour les aérosols-doseurs	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
a)	Suppression d'un fournisseur.	1	1	IA
b)	Remplacement ou ajout d'un fournisseur.	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	IB

Conditions.

1. L'élément ou le dispositif de conditionnement n'est pas supprimé.
2. La composition qualitative et quantitative des éléments/dispositifs de conditionnement reste la même.
3. Les spécifications et la méthode du contrôle de qualité sont au moins équivalentes.
4. La méthode et les conditions de stérilisation (le cas échéant) restent identiques.

Documentation.

1. Sections concernées modifiées.
2. Preuve de l'apposition du marquage CE.
3. Tableau comparatif, s'il y a lieu, des spécifications approuvées et proposées.

31	CHANGEMENT DES CONTRÔLES EN COURS de fabrication ou des limites appliquées durant la fabrication du produit	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
a) Resserrement des limites appliquées en cours de fabrication.	1, 2, 3	1, 2	IA	
	2, 3	1, 2	IB	
b) Ajout de nouveaux contrôles et de nouvelles limites.	2, 4	1, 2, 3, 4	IB	
<p>Conditions.</p> <p>1. Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement pris lors d'évaluations précédentes (par exemple au cours de la procédure de demande d'autorisation de mise sur le marché ou d'une procédure de modification de type II).</p> <p>2. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenant au cours de la fabrication ou être dû à des préoccupations relatives à la stabilité.</p> <p>3. Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuellement approuvées.</p> <p>4. La nouvelle méthode d'analyse ne recourt pas à une technique non standard innovante ou à une technique standard utilisée de manière originale.</p>				
<p>Documentation.</p> <p>1. Sections concernées modifiées.</p> <p>2. Tableau comparatif des spécifications approuvées et proposées.</p> <p>3. Détails de toute nouvelle méthode d'analyse et données de validation.</p> <p>4. Résultats d'analyse sur deux lots de production du produit fini (trois pour les médicaments biologiques), comprenant tous les tests prévus par la monographie de contrôle.</p>				

32	CHANGEMENT DE LA TAILLE du lot de produit fini	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
a) Jusqu'à dix fois supérieure à la taille initiale du lot approuvée lors de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché.	1, 2, 3, 4, 5	1, 4	IA	
b) Dix fois inférieure à la taille initiale.	1, 2, 3, 4, 5, 6,	1, 4	IA	
c) Autres cas.	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5	IB	
<p>Conditions.</p> <p>1. Le changement n'affecte pas la reproductibilité et/ou la constance du produit.</p> <p>2. Le changement concerne uniquement des formes pharmaceutiques orales conventionnelles à libération immédiate standard et des formes liquides non stériles.</p> <p>3. Tout changement des méthodes de fabrication et/ou des contrôles en cours de fabrication doit résulter uniquement de la modification de la taille des lots, par exemple de l'utilisation d'équipements qualifiés de taille différente.</p> <p>4. Il existe un protocole de validation ou bien la validation de la production a été effectuée avec succès selon le protocole en vigueur sur au moins trois lots de la nouvelle taille proposée conformément aux lignes directrices applicables.</p> <p>5. Le remplacement ne concerne pas un médicament contenant une substance active biologique.</p> <p>6. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ou être dû à des préoccupations relatives à la stabilité.</p> <p>7. Les études de stabilité appropriées réalisées conformément aux lignes directrices applicables ont débuté sur au moins un lot pilote ou de production ; le titulaire dispose de données de stabilité portant sur au moins trois mois. La garantie est donnée que ces études seront finalisées et que les résultats seront transmis immédiatement à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, s'ils ne sont pas conformes aux spécifications ou peuvent être non conformes aux spécifications à péremption (accompagnées de l'action corrective proposée).</p>				
<p>Documentation.</p> <p>1. Sections concernées modifiées.</p> <p>2. Résultats d'analyse présentés sous forme de tableau comparatif sur au moins un lot de production fabriqué avec la taille de lot approuvée et la nouvelle taille de lot proposée. Les données de lot sur les deux prochains lots de pleine échelle industrielle doivent être disponibles sur demande de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ou communiquées par le titulaire si elles ne sont pas conformes aux spécifications approuvées (avec l'action corrective proposée). De plus, lorsqu'un essai d'uniformité de teneur est obligatoire, des données démontrant l'homogénéité de distribution de la substance active dans le lot sont à fournir.</p> <p>3. Copie des spécifications du produit fini approuvées à libération et à péremption.</p> <p>4. Les numéros des lots (au minimum trois) utilisés dans l'étude de validation doivent être indiqués ou le protocole de validation doit être soumis.</p> <p>5. Les numéros des lots utilisés mis en stabilité doivent être fournis.</p>				

33	CHANGEMENT MINEUR APPORTÉ à la fabrication du produit fini	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
		1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	IB

Conditions.

1. Le principe général de fabrication reste identique.
2. Le nouveau procédé doit permettre la fabrication d'un produit équivalent sous tous les aspects de qualité, de sécurité et d'efficacité.
3. Le médicament ne contient pas de substance active biologique.
4. En cas de modification dans le procédé de stérilisation, le changement se fait uniquement pour un cycle standard figurant dans la Pharmacopée.
5. Les études de stabilité appropriées réalisées conformément aux lignes directrices applicables ont débuté sur au moins un lot pilote ou de production ; le titulaire dispose de données de stabilité portant sur au moins trois mois. La garantie est donnée que ces études seront finalisées et que les résultats seront transmis immédiatement à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, s'ils ne sont pas conformes aux spécifications ou peuvent être non conformes aux spécifications à péremption (accompagnées de l'action corrective proposée).

Documentation.

1. Sections concernées modifiées.
2. Produits semi-solides et liquides dans lesquels la substance active est présente sous une forme non dissoute : validation appropriée de la modification incluant une imagerie microscopique des particules destinée à vérifier les modifications visibles de morphologie ; données comparatives de la distribution granulométrique par une méthode appropriée.
3. Formes pharmaceutiques solides : données concernant le profil de dissolution d'un lot de production représentatif et données comparatives obtenues sur les trois derniers lots fabriqués selon le procédé de fabrication approuvé ; les données sur les deux prochains lots de pleine échelle industrielle selon le nouveau procédé de fabrication doivent être disponibles sur demande de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ou communiquées par le titulaire si elles ne sont pas conformes aux spécifications approuvées (avec l'action corrective proposée). Dans le cas des produits de phytothérapie, ces données peuvent être remplacées par des données comparatives de désagrégation.
4. Justification de la non-soumission d'une nouvelle étude de bioéquivalence conformément aux notes explicatives sur l'étude de la biodisponibilité et de la bioéquivalence.
5. En cas de modification dans le procédé de stérilisation, les données de validation doivent être fournies.
6. Copie des spécifications du produit fini approuvées à libération et à péremption.
7. Résultats d'analyse présentés sous forme de tableau comparatif sur au moins un lot fabriqué à la fois selon le procédé de fabrication actuellement approuvé et selon le procédé de fabrication proposé. Les données portant sur les deux prochains lots de pleine échelle industrielle selon le nouveau procédé de fabrication doivent être disponibles sur demande de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ou communiquées par le titulaire si elles ne sont pas conformes aux spécifications approuvées (avec l'action corrective proposée).
8. Les numéros des lots mis en stabilité doivent être fournis.

34	CHANGEMENT DU SYSTÈME DE COLORATION ou d'aromatisation actuellement utilisé pour le produit fini	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
a)	Réduction ou suppression d'un ou plusieurs composants.			
1.	Du système de coloration.	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	IA
2.	Du système d'aromatisation.	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	IA
b)	Augmentation, ajout ou remplacement d'un ou plusieurs composants.			
1.	Du système de coloration.	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5	IB
2.	Du système d'aromatisation	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5	IB

Conditions.

1. Il n'y a pas de changement des caractéristiques fonctionnelles de la forme Pharmaceutique (par exemple temps de désagrégation, profil de dissolution).
2. Tout ajustement mineur de la préparation en vue de conserver le poids total doit être effectué à l'aide d'un excipient qui constitue déjà une part importante de la formulation du produit fini.
3. Les spécifications du produit fini ont été actualisées uniquement en ce qui concerne l'apparence/l'odeur/le goût et, le cas échéant, la suppression ou l'ajout d'essais d'identification.
4. Les études de stabilité (à long terme et en conditions accélérées) réalisées conformément aux lignes directrices applicables ont débuté sur au moins deux lots pilotes ou de production ; le titulaire dispose de données de stabilité satisfaisantes portant sur au moins trois mois et il donne la garantie que ces études seront finalisées. Les résultats seront transmis immédiatement à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, s'ils ne sont pas conformes aux spécifications ou peuvent être non conformes aux spécifications à péremption (accompagnées de l'action corrective proposée). De plus, des essais de photostabilité doivent être effectués, si nécessaire.
5. Tout nouveau composant doit être conforme aux dispositions communautaires pertinentes, telles que transposées (par exemple directive 78/25/CEE modifiée pour les colorants et directive 88/388/CEE pour les arômes).
6. Les nouveaux composants ne doivent pas contenir de substances d'origine humaine ou animale nécessitant une évaluation en matière de sécurité virale ou de conformité avec la note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire.

34 CHANGEMENT DU SYSTÈME DE COLORATION ou d'aromatisation actuellement utilisé pour le produit fini	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
Documentation.			
1. Sections concernées modifiées.			
2. Les numéros des lots mis en stabilité doivent être fournis.			
3. Echantillon du nouveau produit.			
4. Soit un certificat de conformité à la Pharmacopée européenne pour tout nouveau composant animal présentant un risque d'EST, soit, s'il y a lieu, des documents montrant que la source spécifique du matériel à risque d'EST a déjà été évaluée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et qu'elle est conforme à la note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire. Les informations suivantes doivent être fournies pour chaque matière de ce type : nom du fabricant, espèces et tissus d'où la matière est dérivée, pays d'origine des animaux source et utilisation de la matière.			
5. Données démontrant que le nouvel excipient n'interfère pas avec les méthodes d'analyse de la monographie de contrôle du produit fini (le cas échéant).			

35 CHANGEMENT DE LA MASSE DE L'ENROBAGE des comprimés ou de la masse des capsules vides	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
a) Formes pharmaceutiques orales à libération immédiate.	1, 3, 4	1, 4	IA
b) Formes pharmaceutiques gastro-résistantes, à libération modifiée ou prolongée.	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	IB

Conditions.
1. Le profil de dissolution du nouveau produit, déterminé sur la base d'au moins deux lots de taille pilote, est comparable à l'ancien. Pour les médicaments à base de plantes, pour lesquels les essais de dissolution peuvent être impossibles, le temps de désagrégation du nouveau produit est comparable à l'ancien.
2. L'enrobage n'est pas un facteur critique pour le mécanisme de libération.
3. Les spécifications du produit fini ont été mises à jour uniquement en ce qui concerne le poids et les dimensions, lorsque c'était nécessaire.
4. Les études de stabilité réalisées conformément aux lignes directrices applicables ont débuté sur au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production ; le titulaire dispose de données de stabilité satisfaisantes portant sur au moins trois mois et il donne la garantie que ces études seront finalisées. Les résultats seront transmis immédiatement à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, s'ils ne sont pas conformes aux spécifications ou peuvent être non conformes aux spécifications à péremption (accompagnées de l'action corrective proposée).

Documentation.
1. Sections concernées modifiées.
2. Données comparatives du profil de dissolution obtenues sur au moins deux lots pilotes de la nouvelle formulation et deux lots de production de la formulation actuelle (absence de différence significative concernant la comparabilité, voir les notes explicatives sur l'étude de la biodisponibilité et de la bioéquivalence, annexe II). Dans le cas des produits de phytothérapie, ces données peuvent être remplacées par des données comparatives de désagrégation.
3. Justification de la non-soumission d'une nouvelle étude de bioéquivalence conforme aux notes explicatives sur l'étude de la biodisponibilité et de la bioéquivalence.
4. Les numéros des lots mis en stabilité doivent être fournis.

36 CHANGEMENT DE LA FORME OU DES DIMENSIONS du récipient ou de la fermeture	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
a) Formes pharmaceutiques stériles et médicaments biologiques.	1, 2, 3	1, 2, 3	IB
b) Autres formes pharmaceutiques.	1,2,3	1,2,3	IA

Conditions.
1. Il n'y a pas de changement de la composition qualitative ou quantitative du récipient.
2. Le changement ne concerne pas un élément fondamental du matériau de conditionnement affectant le mode de dispensation, l'utilisation, la sécurité ou la stabilité du produit fini.
3. En cas de modification de l'espace de tête ou du ratio surface/volume, les études de stabilité réalisées conformément aux lignes directrices applicables ont débuté sur au moins deux lots pilotes ou de production (trois lots pour les médicaments biologiques) ; le titulaire dispose de données de stabilité portant sur au moins trois mois (six mois pour les médicaments biologiques). La garantie est donnée que ces études seront finalisées et que les résultats seront transmis immédiatement à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, s'ils ne sont pas conformes aux spécifications ou peuvent être non conformes aux spécifications à péremption (accompagnées de l'action corrective proposée).

Documentation.
1. Sections concernées modifiées (y compris description, schéma détaillé et composition du récipient ou du matériau de fermeture).
2. Les numéros des lots mis en stabilité doivent être fournis, s'il y a lieu.
3. Echantillons du nouveau récipient/de la nouvelle fermeture.

37	CHANGEMENT DES SPÉCIFICATIONS du produit fini	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
a) Resserrement des limites des spécifications.	1, 2, 3	1, 2	IA	
	2, 3	1, 2	IB	
b) Ajout d'un nouvel essai ou paramètre aux spécifications.	2, 4, 5	1, 2, 3, 4	IB	

Conditions.

1. Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement, pris lors d'évaluations précédentes, de revoir les limites des spécifications (par exemple au cours de la procédure de demande d'autorisation de mise sur le marché ou d'une procédure de modification de type II).
2. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenant au cours de la fabrication.
3. Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuellement approuvées.
4. La nouvelle méthode d'analyse ne recourt pas à une technique non standard innovante ou à une technique standard utilisée de manière originale.
5. La méthode d'analyse ne s'applique pas à une substance active biologique ou à un excipient biologique entrant dans un médicament.

Documentation.

1. Sections concernées modifiées.
2. Tableau comparatif des spécifications approuvées et proposées.
3. Détails de toute nouvelle méthode d'analyse et données de validation.
4. Résultats d'analyse sur deux lots de production du produit fini, comprenant tous les tests prévus par la monographie de contrôle du produit fini.

38	CHANGEMENT DE LA MÉTHODE d'analyse du produit fini	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
a) Changement mineur apporté à une méthode d'analyse approuvée.	1, 2, 3, 4, 5	1	IA	
b) Changement mineur apporté à une méthode d'analyse approuvée pour une substance active biologique ou un excipient biologique.	1, 2, 3, 4	1, 2	IB	
c) Autres changements apportés à une méthode d'analyse, dont remplacement ou ajout d'une méthode d'analyse.	2, 3, 4, 5	1, 2	IB	

Conditions.

1. La méthode d'analyse doit rester la même (est admise, par exemple, la modification de la longueur de colonne ou de la température, mais pas celle du type de colonne ou de la méthode).
2. Des études de (re-)validation appropriées ont été réalisées conformément aux lignes directrices applicables.
3. Les résultats de la validation de la méthode montrent que la nouvelle méthode d'analyse est au moins équivalente à l'ancienne.
4. La nouvelle méthode d'analyse ne recourt pas à une technique non standard innovante ou à une technique standard utilisée de manière originale.
5. La méthode d'analyse ne s'applique pas à une substance active biologique ou à un excipient biologique entrant dans le médicament.

Documentation.

1. Sections concernées modifiées.
2. Résultats comparatifs de validation montrant l'équivalence entre la méthode d'analyse approuvée et la méthode d'analyse proposée.

39	CHANGEMENT OU AJOUT DE GRAVURES en creux ou en relief ou d'autres marquages (à l'exception de la barre de sécabilité des comprimés sécables) existant sur les comprimés ou modification de l'impression des capsules, y compris remplacement ou ajout d'encre utilisées pour le marquage des médicaments	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
		1, 2	1, 2	IA

Conditions.

1. Les spécifications du produit fini à libération et à péremption restent inchangées (à l'exception de l'apparence).
2. Toute nouvelle encre doit être conforme aux dispositions applicables.

Documentation.

1. Sections concernées modifiées (y compris schéma détaillé ou description écrite de l'aspect actuel et nouveau).
2. Echantillons du produit fini.

40 CHANGEMENT DES DIMENSIONS DES COMPRIMÉS, capsules, suppositoires ou ovules, sans modification de la composition qualitative ou quantitative et de la masse moyenne	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
a) Formes pharmaceutiques gastro-résistantes, à libération modifiée ou prolongée et comprimés sécables.	1, 2	1, 2, 3, 4, 5	IB
b) Tous les autres comprimés, capsules, suppositoires et ovules.	1, 2	1, 4	IA
Conditions.			
1. Le profil de dissolution du produit reformulé est comparable à l'ancien. Pour les médicaments à base de plantes, pour lesquels les essais de dissolution peuvent être impossibles, le temps de désagrégation du nouveau produit est comparable à l'ancien.			
2. Les spécifications du produit fini à libération et à péremption restent inchangées (à l'exception des dimensions).			
Documentation.			
1. Sections concernées modifiées (y compris schéma détaillé de la situation actuelle et de la situation proposée).			
2. Données comparatives du profil de dissolution obtenues sur au moins un lot pilote des dimensions approuvées et proposées (absence de différence significative concernant la comparabilité, voir les notes explicatives sur l'étude de la biodisponibilité et de la bioéquivalence, annexe II). Dans le cas des produits de phytothérapie, ces données peuvent être remplacées par des données comparatives de désagrégation.			
3. Justification de la non-soumission d'une nouvelle étude de bioéquivalence conformément aux notes explicatives sur l'étude de la biodisponibilité et de la bioéquivalence.			
4. Echantillons du produit fini.			
5. S'il y a lieu, les données relatives aux essais de sécabilité des comprimés à libération doivent être fournies, avec un engagement de communiquer des données relatives à la sécabilité à péremption.			

41 CHANGEMENT DE LA TAILLE D'EMBALLAGE du produit fini	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
a) Changements du nombre d'unités (comprimés, ampoules, etc.) dans un emballage.			
1. Modification dans les limites des tailles d'emballage actuellement approuvées.	1, 2	1, 3	IA
2. Modification en dehors des limites des tailles d'emballage actuellement approuvées.	1, 2	1, 2, 3	IB
b) Changement du poids/volume de remplissage de produits multidoses à usage non parentéral.	1, 2	1, 2, 3	IB
Conditions.			
1. La nouvelle taille d'emballage doit correspondre à la posologie et à la durée de traitement approuvées dans le résumé des caractéristiques du produit.			
2. Le matériau de conditionnement primaire reste le même.			
Documentation.			
1. Sections concernées modifiées.			
2. Justification de la nouvelle taille d'emballage, montrant sa compatibilité avec la posologie et la durée de traitement approuvées dans le résumé des caractéristiques du produit.			
3. Déclaration selon laquelle des études de stabilité seront réalisées, conformément aux recommandations concernant la conduite des études de stabilité applicables, pour les produits dont les paramètres de stabilité pourraient être modifiés. Résultats communiqués uniquement s'ils ne sont pas conformes aux spécifications (avec l'action corrective proposée).			

42 CHANGEMENT	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
a) De la durée de conservation du produit fini.			
1. Tel que conditionné pour la vente	1, 2, 3	1, 2	IB
2. Après la première ouverture.	1, 2	1, 2	IB
3. Après dilution ou reconstitution.	1, 2	1, 2	IB

42	CHANGEMENT	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
b) Des conditions de stockage du produit fini ou du produit dilué/reconstitué.		1, 2, 4	1, 2	IB

Conditions.

1. Les études de stabilité ont été effectuées conformément au protocole actuellement approuvé. Les études doivent montrer que les spécifications applicables sont toujours respectées.
2. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenant au cours de la fabrication ou être dû à des préoccupations relatives à la stabilité.
3. La durée de conservation ne dépasse pas cinq ans.
4. Le produit n'est pas un médicament biologique.

Documentation.

1. Sections concernées modifiées, contenant les résultats d'études appropriées de stabilité en temps réel, réalisées conformément aux recommandations concernant la conduite des études de stabilité sur au moins deux lots de production du produit fini dans le matériau de conditionnement approuvé et/ou après sa première ouverture ou sa reconstitution, le cas échéant ; s'il y a lieu, les résultats des essais microbiologiques appropriés doivent être fournis.
2. Copie des spécifications approuvées du produit fini à péremption et, s'il y a lieu, des spécifications après dilution/reconstitution ou première ouverture.

43	AJOUT, REMPLACEMENT OU SUPPRESSION d'un doseur ou d'un dispositif d'administration ne faisant pas partie intégrante du conditionnement primaire (à l'exclusion des chambres d'inhalation pour les aérosols-doseurs)	CONDITIONS à remplir	DOCUMENTATION à fournir	TYPE de procédure
a) Ajout ou remplacement.		1, 2	1, 2, 3, 4	IA
b) Suppression.		3	Néant.	IB

Conditions.

1. Le doseur proposé doit délivrer précisément la dose requise pour le produit concerné conformément à la posologie approuvée ; les résultats des études réalisées doivent être disponibles.
2. Le nouveau dispositif est compatible avec le médicament.
3. Le médicament peut toujours être délivré de manière précise.

Documentation.

1. Sections concernées modifiées (y compris description, schéma détaillé et composition du matériau du dispositif et du fournisseur le cas échéant).
2. Preuve du marquage CE et données démontrant l'exactitude et la précision du dispositif ainsi que sa compatibilité avec le produit concerné.
3. Echantillons du nouveau dispositif.
4. Le produit concerné n'est pas un produit stérile.

Annexe 2 : Ancienne procédure de Contrôle des Modifications (proc000087 version 6.0)

Titre :	CONTROLE DES MODIFICATIONS
---------	----------------------------

Auteur(s) :	Titre / Fonction :
Pierson Agnès	Responsable Assurance Qualité

Approbateur(s) :	Date / heure signature électronique :	Raison d'approbation :
Pierson Agnès	25-10-2006 11:52:02	Approbation pour conformité Qualité
Lagain Daniel	25-10-2006 12:49:42	Approbation pour conformité Qualité

Raison / Nature de la modification :
Modification : changement des rôles du CCM et du CV (paragraphe 6)

Pays d'application :		
Non Applicable		

Titre(s) des documents externes de référence :	Section(s) des documents externes de référence :
Bonnes Pratiques de Fabrication	BPF Annexe 15
Quality and Compliance Manual	1-P47-x-MO

1. But.....	3
2. Domaine d'application.....	3
3. Sécurité Hygiène Environnement.....	3
4. principe(s) et responsabilité(s)	3
5. DÉFINITION(S)/ABRÉVIACTION(S).....	4
6. Changement du rôle du CCM et du CV	4
6.1 Fonctionnement (Cf Enregistrement).....	4
6.1.1 <i>Proposition d'une D.E.M.</i>	4
6.1.2 <i>Evaluation d'une D.E.M.</i>	5
6.1.3 <i>Comité de Validation (= CV)</i>	5
6.1.4 <i>Comité de Contrôle des Modifications (= CCM)</i>	5
6.1.5 <i>Documentation</i>	6
6.1.6 <i>Demande d'Etude de Modification</i>	6
6.1.7 <i>Suivi d'Etude de Modification et Clôture</i>	6
6.1.8 <i>Revue annuelle produit (ou APR) / Product Quality Review (PQR)</i>	6

1. But

Cette procédure a pour but de définir les principes du Contrôle des Modifications sur le site de Reims sur la base des obligations réglementaires et standards du groupe AstraZeneca.

Elle doit permettre de maîtriser toutes les modifications (procédures, procédés, méthodes, équipements, locaux, systèmes informatisées ou automatisées...) qui peuvent avoir un impact direct ou indirect sur la qualité des produits fabriqués ou distribués et/ou avoir un impact réglementaire et/ou B.P.F.

2. Domaine d'application

Cette procédure s'applique à tous les départements du Manufacturing du site de Reims à l'exclusion du Contrôle Qualité qui dispose de sa propre procédure (voir proc000148).

Toute modification impactant un système informatisé devra également faire l'objet d'une demande spécifique, conformément à la procédure de Gestion des Validations Informatiques (proc000088).

3. Sécurité Hygiène Environnement

Non applicable

4. principe(s) et responsabilité(s)

L'Assurance Qualité est responsable du suivi de ces changements en vue d'assurer la conformité BPF et réglementaire. Le Responsable du Contrôle des Modifications, de fait, assurera les articulations nécessaires avec la Direction des Affaires Pharmaceutiques locale (siège France) et/ou le groupe (Qualité/Assurance/Supply & Logistics) chargé de la gestion des modifications internationales.

Le cheminement et les responsabilités sont détaillés dans la desc000902.

6.1.2 Evaluation d'une D.E.M.

Le RCM, à réception de la D.E.M, attribuera un n° d'enregistrement et fera une première évaluation de la modification. Cette évaluation peut être menée par contact ouvert, réunion, rapport ; elle sera formalisée en bas de page 1 de la DEM.

La DEM est soit Approuvée, soit Refusée, soit En attente pour complément d'informations.

Selon le cas, le cheminement de la demande sera différent :

- Local : Détermination des obligations réglementaires avec la Direction des Affaires Pharmaceutiques locale.
- International : utilisation du système MCM pour déterminer les obligations réglementaires globales (RIAR) et/ou standards AstraZeneca : suivre dans ce cas la procédure du Q&C Manual citée en référence.

Ces demandes selon les champs d'application seront soumises aux Comités de Validation Produits et/ou Informatiques pour la détermination des niveaux et modalités de validation et/ou Qualification nécessaires.

Selon ces dispositions, le plan de mise en oeuvre du changement devra être présenté au Comité de Validation qui donnera un statut à la DEM (voir ci-dessus : statut Approuvé, Refusé ou En attente).

Pour les validations informatiques, un questionnaire complémentaire (Questionnaire pour les Modifications Informatiques ou Q.M.I) devra être complété puis adressé au C.V.M. ; la référence du QMI devra impérativement être reprise dans la DEM ; de même, le QMI indiquera le numéro de DEM.

Cas particuliers :

- L'arrivée d'un nouveau produit sur le site doit être considéré comme relevant d'un projet (nouveauté) s'accompagnant d'un Plan Maître de validation ; l'arrivée d'une nouvelle installation sur le site également. S'il n'y a pas de structure projet et donc pas de VMP, alors il y aura DEM.
- En revanche, le transfert d'un produit existant sur le site sur un équipement existant (qui n'était pas initialement celui validé) est considéré comme modification de l'existant et sera traité par voie de DEM.
- Lorsqu'une modification affecte le conditionnement primaire (Spécification des matériaux modifiés ou nouveau pack), le laboratoire Stabilités doit dans tous les cas être informé : ceci doit constituer l'une des mesures requises par le CV.

6.1.3 Comité de Validation (=CV)

Ses membres sont les suivants :

- Responsable Assurance Qualité
- Pharmacien Assurance Qualité
- Responsable Contrôle Qualité
- Responsable Validation
- Responsable Fabrication
- Responsable Maintenance Opérationnelle
- Responsable Conditionnement
- Responsable Maintenance Conditionnement

ou leurs représentants désignés

L'organisation des réunions et le secrétariat sont assurés par l'Assurance Qualité.

Les réunions sont mensuelles.

Ce comité a pour rôle d'approver ou refuser les DEM, et de définir pour chacune d'entre elles les mesures de qualification / validation appropriées.

Avant chaque CV, le responsable Assurance Qualité présente les nouvelles DEM au représentant Réglementaire (DAP, AZ Rueil, Malmaison) qui mesure leur impact réglementaire et définit des actions et recommandations appropriées.

6.1.4 Comité de Contrôle des Modifications (=CCM)

Ses membres sont les suivants :

- Responsable du Contrôle des Modifications
- Directeur Qualité
- Responsable Département Conditionnement
- Responsable Fabrication & Technique
- Responsable Logistique

L'organisation des réunions et le secrétariat sont assurés par l'Assurance Qualité.

Les réunions sont trimestrielles.

Il s'agit d'un comité de gouvernance, chargé de la surveillance du processus de change control et particulièrement du respect des engagements pris dans les DEM, dont les clôtures de DEM.

6.1.5 Documentation

Voir logigramme en annexe (desc000902)

6.1.6 Demande d'Etude de Modification

Formulaire Enreg000036 à remplir et à adresser au RCM.

Le demandeur doit remplir la première page (sauf espaces réservés au RCM) ainsi que l'en-tête de la seconde page.

Une DEM peut dans certains cas être rétrospective : ces cas doivent impérativement se limiter aux interventions sur pannes de type remplacement d'une pièce machine ; la preuve doit être faite qu'un remplacement à l'identique était impossible. Tout autre type de changement doit être anticipé via une DEM prospective.

Lorsque la modification impacte un système informatique ou un équipement automatisé, la DEM doit s'accompagner d'un questionnaire de modification informatique (QMI) relatif à la procédure de gestion des validations informatiques (proc000088).

6.1.7 Suivi d'Etude de Modification et Clôture

La décision du CV est communiquée au demandeur par envoi du comptes-rendu du comité. En parallèle, le RCM formalise la décision du comité en page 2 de l'enreg000036 qu'il classe dans ses dossiers.

Après réalisation des actions demandées, le demandeur revient vers le RCM afin de clôturer la DEM en lui apportant la preuve documentée de la réalisation (par exemple référence des rapports de qualification approuvés) ; ceci est formalisé en page 2 de l'enreg000036. Le RCM clôture l'anomalie après avoir vérifié auprès du demandeur que toutes les mesures requises par le CV ont effectivement été mises en œuvre.

Si une DEM rétrospective est statuée **REFUSEE** en CCM, les actions suivantes sont prises :

- 1) Remise en conformité de l'installation, matériel, produit ou autre objet de la modification (état initial, antérieur à la modification).
- 2) Consolidation de la documentation (dossiers de lots, analyses, écarts, déviation, etc...) des lots concernés sur la période couverte, pour évaluation de l'impact par l'Assurance Qualité.

6.1.8 Revue annuelle produit (ou APR) / Product Quality Review (PQR)

Les changements enregistrés par le RCM font partie intégrante de la revue annuelle produit.

Annexe 3 : Ancien Logigramme (desc000902 version 1.0)

Logiciel de traitement des DEM

Approbateur(s)	Date/heure approbation électronique	Raison d'approbation
Lagain Daniel	14/10/2004 11:34:37	Approbation pour conformité Qualité

Raison /Nature de la modification	
Création	
Type Champ d'application:	Activité et Procédé (A)
Champ d'application:	A860 / Assurance Qualité - Changement

Pays d'application	
Non Applicable	

Référence Document(s) lié(s)	
proc000087	

1. Documentation externe de référence

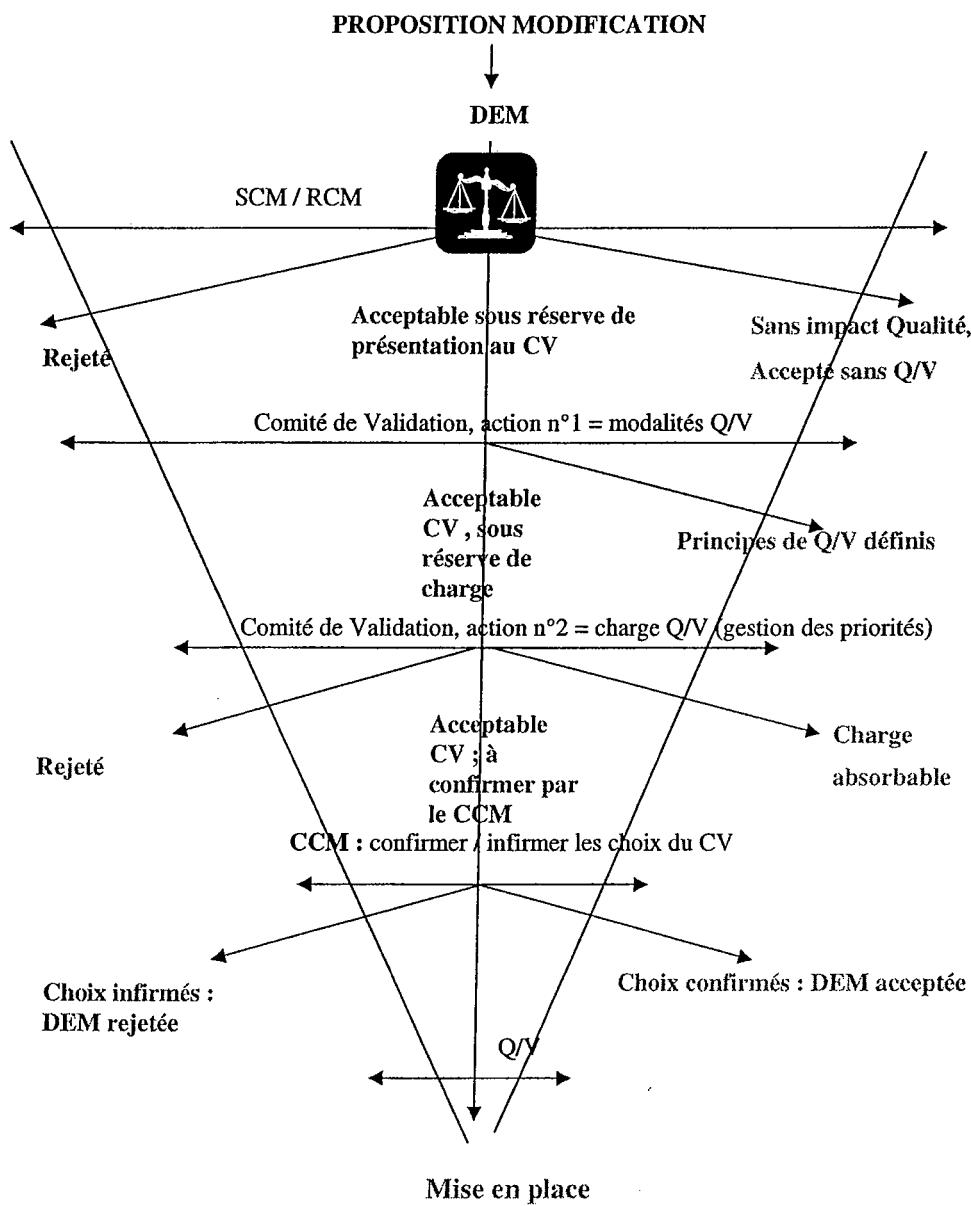
Titre(s) des documents externes de référence
Non Applicable

Les sections *applicables* des documents externes cités sont respectivement (dans l'ordre des documents présentés, séparés par @) - par exemple Chapitre 4 @ Section 4.3.1 @ Standards 2/3 - 3.G.1.I) :

Non Applicable

2. Description

Impression non Contrôlée
Effectif



Annexe 4 : Ancien Formulaire DEM (enreg000036 v 4.0)

Titre : DEMANDE D'ETUDE DE MODIFICATION

Référence DEM	Intitulé du Projet
Date de la DEM	Emetteur
Motifs du changement	
Objectifs du changement	
DEM rétrospective	
Oui	<input type="checkbox"/>
Non	<input type="checkbox"/>

Produit concerné Atelier Matériel

	Oui	Non		Oui	Non		Oui	Non
Modification d'une Matière Première	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Changement de bâtiment	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Le process peut-il être affecté ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laquelle			Achat de nouveaux équipements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	La qualité du produit peut-elle être affectée ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Changement de taille de lot	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Modification d'une installation existante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Contrôle Qualité Renforcé ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Modification d'un article de conditionnement primaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Modification d'un instrument critique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
			Modification d'un paramètre critique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

Oui Non NA

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Evaluation financière : l'analyse d'impact financier faite avec votre responsable de département a-t-elle nécessité une formalisation via la trame « finances » ?

Evaluation SHE : l'analyse d'impact SHE faite avec votre responsable de département a-t-elle nécessité une formalisation par une étude de risques avec le service SHE ?

Impression non Contrôlée

Commentaires du Demandeur

Propositions du demandeur Oui Non

I.Q.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Validation informatique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
O.Q.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Master File (état des lieux)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Validation Produit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Contacter les Affaires Règlementaires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Avis du RCM

Oui	Non	<input type="checkbox"/>

Signature du demandeur :

Date d'évaluation par le RCM :

Signature du RCM :

Approbateur(s) :	Date / heure signature électronique :	Raison d'approbation :
Person Agnès	10-11-2005 12:26:3	Approbation pour conformité Qualité
Lagain Daniel	14-11-2005 08:09:0	Approbation pour conformité Qualité

Référence DEM	<input type="text"/>	Intitulé du Projet	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> DEM rétrospective <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Date de la DEM	<input type="text"/>	Emetteur	<input type="text"/>	
Motifs du changement	<input type="text"/>			
Objectifs du changement	<input type="text"/>			

Actions demandées par le CCM du : Décision du CCM : Commentaires du CCM :

I.Q.	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Validation nettoyage <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	CRIM <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	MCM <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	RIAR <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
O.Q.	<input type="checkbox"/>	Validation informatique <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Autre <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
P.Q.	<input type="checkbox"/>	Master File <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(voir commentaires)					
<input type="text"/> n° MCM <input type="text"/> n° RIAR									

DEM clôturée Date de la clôture du Projet : Commentaires du Demandeur : Signature du Demandeur : Date de clôture de la DEM : Signature du RCM : Titre : **DEMANDE D'ETUDE DE MODIFICATION**

Annexe 5 : Nouveau Formulaire DEM

DEMANDE D'ETUDE DE MODIFICATION

DEM n° :

Date d'impression de la DEM : 30/08/2007

INTITULE DE LA MODIFICATION :DEM : Prospective

Si Rétrospective, justifier :

DESCRIPTION DE LA MODIFICATION :Situation actuelle : (motifs / raison de la modification)Situation souhaitée : (objectifs, résultats et bénéfices attendus)Documents joints :

PRODUIT CONCERNE :	ATELIER CONCERNE :	MATERIEL CONCERNE :

DEMANDEUR :		
Nom :	Fonction :	Service :
Date d'émission :	Visa :	

PROPRIETAIRE DE L'EQUIPEMENT (ou Représentant) : (si applicable)	
Nom :	Fonction :
Date :	Visa :

CLOTURE DE LA DEM :	
Date de clôture de la DEM :	Visa du RCM :

DEMANDE D'ETUDE DE MODIFICATION

DEM n° :

Date d'impression de la DEM : 30/08/2007

EVALUATION DE LA MODIFICATION PAR LE DEMANDEUR :

<u>La modification concerne :</u>		OUI	NON
▪ Matière Première ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Préciser :			
▪ Taille de lot ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Préciser :			
▪ Article de conditionnement ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Préciser :			
▪ Un fournisseur ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Préciser :			
▪ Un bâtiment ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Préciser :			
▪ Achats de nouveaux équipements ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Préciser :			
▪ Une installation existante ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Préciser :			
▪ Un instrument critique ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Préciser :			
▪ Un paramètre critique ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Préciser :			
▪ L'automatisme d'un équipement ou un logiciel ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Préciser :			
Référence QMI :		Evalué le :	
▪ Le Process ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Préciser :			
▪ La qualité du produit ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si oui, les modalités de Contrôle Qualité doivent-elles être modifiées ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Préciser :			
▪ Autres :		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

DEMANDE D'ETUDE DE MODIFICATION**DEM n° :****Date d'impression de la DEM : 30/08/2007****EVALUATION FINANCIERE :**

	OUI	NON	NA
L'analyse de l'impact financier faite avec votre responsable de département a-t-elle nécessité une formalisation via la trame « finances » ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Commentaires :**EVALUATION SHE :**

	OUI	NON	NA
L'analyse de l'impact SHE faite avec votre responsable de département a-t-elle nécessité une formalisation par une étude de risques avec le service SHE ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Commentaires :

DEMANDE D'ETUDE DE MODIFICATION

DEM n° :

Date d'impression de la DEM : 30/08/2007

EVALUATION DE LA MODIFICATION PAR LE RCM :

I. AVIS DU RCM :

<u>Avis</u> : Favorable	<i>Commentaires</i> :
Date d'évaluation par le RCM :	
Signature du RCM :	

II. IMPACT REGLEMENTAIRE :

La modification a-t-elle un impact réglementaire ?	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
<i>Préciser :</i>		
Evalué par :	Visa :	

III. SYSTEME MCM :

La modification a-t-elle un impact international ?	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
<i>Préciser :</i>		
<i>Référence RIAR / MCM :</i>		

EVALUATION DE LA MODIFICATION PAR LE CV :

Date du CV :	Décision du CV : DEM approuvée
--------------	---------------------------------------

Commentaires du CV :

(Large empty box for comments)

DEMANDE D'ETUDE DE MODIFICATION

DEM n° :

Date d'impression de la DEM : 30/08/2007

CONDITIONS DE MISE EN ŒUVRE DE LA MODIFICATION :

	Actions Proposées par le Demandeur		Actions demandées par le CV		Confirmation de la mise en œuvre par le Demandeur
IQ	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	
	Précision :		Précision/documents requis :		
OQ	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	
	Précision :		Précision/documents requis :		
PQ	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	
	Précision :		Précision/documents requis :		
Validation Produit	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	
	Précision :		Précision/documents requis :		
Validation nettoyage	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	
	Précision :		Précision/documents requis :		
Validation Informatique	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	
	Précision :		Précision/documents requis :		
Master File (état)	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	

DEMANDE D'ETUDE DE MODIFICATION
DEM n° :
Date d'impression de la DEM : 30/08/2007

des lieux)	<i>Précision :</i>		<i>Précision/documents requis :</i>		
Analyse de risques	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	
	<i>Précision :</i>		<i>Précision/documents requis :</i>		
Etude de stabilité	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	
	<i>Précision :</i>		<i>Précision/documents requis :</i>		
Formation du personnel	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	
	<i>Précision :</i>		<i>Précision/documents requis :</i>		
Création / Mise à jour d'autres documents	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	
	<i>Précision :</i>		<i>Précision/documents requis :</i>		
CRIM	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	
	<i>Précision :</i>		<i>Précision/documents requis :</i>		
RIAR / MCM	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	
	<i>Précision :</i>		<i>Précision/documents requis :</i>		
Matière Première	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	
	<i>Précision :</i>		<i>Précision/documents requis :</i>		

DEMANDE D'ETUDE DE MODIFICATION**DEM n° :****Date d'impression de la DEM : 30/08/2007**

Décontamination pièces / Tests Bactériologie	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	
	<i>Précision :</i>		<i>Précision/documents requis :</i>		
Autres					

Date effective de mise en œuvre :	Commentaires du demandeur :
Visa du demandeur :	

DEMANDE D'ETUDE DE MODIFICATION
DEM n° :
Date d'impression de la DEM : 30/08/2007
CONDITION DE CLOTURE DE LA DEM :

Actions demandées par le CV		Conditions de clôture		Réf. des documents
	OUI	NON		
IQ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Rapport IQ	
OQ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Rapport OQ	
PQ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Rapport PQ	
Validation Produit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rapport de validation produit ▪ Numéro des lots de validation 	
Validation nettoyage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Rapport de validation nettoyage	
Validation Informatique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	QMI	
Master File (état des lieux)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mise à jour du Master File	
Analyse de risques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Documents de l'analyse de risques	
Etude de stabilité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Produits objets de l'étude stabilité ▪ Rapport de l'étude stabilité 	
Formation du personnel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Support de formation ▪ Procédure / instructions... 	
Création / mise à jour d'autres documents	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Documents concernés	
CRIM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Référence du CRIM	

DEMANDE D'ETUDE DE MODIFICATION

DEM n° :

Date d'impression de la DEM : 30/08/2007

RIAR / MCM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Référence RIAR et statut	
Modification de Matière Première	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Numéro du premier lot de matière première livré ▪ Numéro du premier lot fabriqué 	
Décontamination pièces / Tests Bactériologie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Résultats des tests de bactériologie.	
Autres				

Date de la clôture du Projet :

Visa du demandeur :

Annexe 6 : Description du nouveau Formulaire DEM (desc001022 version 1.0)

Titre : DEMANDE D'ETUDE DE MODIFICATION

Auteur(s) :	Titre / Fonction :
Pierson Agnès	Pharmacien Assurance Qualité

Approbateur(s) :	Date / heure signature électronique :	Raison d'approbation :
Pierson Agnès	10-08-2007 13:25:42	Approbation pour conformité Qualité
Lagain Daniel	16-08-2007 08:34:03	Approbation pour conformité Qualité

Raison / Nature de la modification :

Pays d'application :			
France			

Titre(s) des documents externes de référence :	Section(s) des documents externes de référence :

Sommaire

6.1 PARTIE RESERVEE AU DEMANDEUR	4
6.1.1 DESCRIPTION DE LA DEMANDE.....	4
6.1.2 EVALUATION DE LA MODIFICATION	6
6.1.3 EVALUATION FINANCIERE ET SHE.....	7
6.1.4 CONDITIONS DE MISE EN ŒUVRE	7
6.1.5 CONDITION DE CLOTURE DE LA DEM	8
6.2 PARTIE RESERVEE AU RCM.....	8
6.2.1 ENTETE DU FORMULAIRE : N° DE LA DEM.....	8
6.2.2 CLOTURE DE LA DEM.....	8
6.2.3 EVALUATION DE LA MODIFICATION PAR LE RCM.....	8
6.2.4 EVALUATION DE LA MODIFICATION PAR LE CV :	9
6.2.5 CONDITIONS DE MISE EN ŒUVRE DE LA MODIFICATION :	9

Document Réf. : desc001022
Version : 1.0

Ancienne(s) Réf.(s) : Non applicable

Décrire le formulaire de Demande d'Etude de Modification à utiliser à partir d'un modèle Word.

Les demandes d'étude de modification.

CV : Comité de Validation
DEM : Demande de d'Etude Modification
MCM : Manufacturing Change Management
RCM : Responsable Du Contrôle des Modifications

Il est de la responsabilité du service Assurance Qualité de mettre à disposition et de maintenir à jour le formulaire de DEM décrit dans cette description.

La trame du formulaire est disponible sur le réseau au niveau des Templates Word, onglet Qualité. Il est de la responsabilité des utilisateurs de compléter cette trame pour la documentation nécessaire relevant de leur champ d'application.

Le flux de traitement du Formulaire de DEM se déroule comme suit :

Première étape : émission de la demande de modification : (format électronique)

Le demandeur remplit le questionnaire : page 1 (sauf la case clôture), page 2, page 3, pages 5 et 6 (uniquement la partie réservée au demandeur) et les pages 7 et 8.

Le demandeur transmet ensuite le questionnaire par mail au RCM.

Deuxième étape : pré-évaluation de la demande par le RCM : (format électronique)

Le RCM exprime son avis et indique s'il existe un impact réglementaire ou MCM de la modification.

Troisième étape : évaluation par le CV : (format électronique)

Le demandeur (représenté par le RCM s'il ne peut pas assister au CV), présente la DEM au CV qui émet sa décision au sujet de la modification en question.

Le CV indique les actions à réaliser nécessaires pour la mise en œuvre de la modification. Les décisions du CV reportées sur le questionnaire par le RCM.

Quatrième étape : impression du questionnaire et signature : (format papier)

Le RCM transmet le questionnaire complété, par mail, au demandeur. Ce dernier l'imprime, signe et le retourne au RCM qui garde l'original du format papier.

Cinquième étape : clôture et archivage de la DEM : (format papier)

Pour la clôture, le demandeur récupère l'original du formulaire auprès du RCM. Il note les références des différents documents nécessaires à la clôture puis retourne le formulaire complété au RCM.

Ce dernier vérifie les références des documents puis clôture la DEM et l'archive.

6.1 PARTIE RESERVEE AU DEMANDEUR

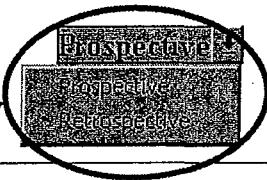
Le demandeur remplit les parties qui lui sont réservées :

6.1.1 DESCRIPTION DE LA DEMANDE

- Dans cette case, le demandeur indique l'intitulé de la modification :

INTITULE DE LA MODIFICATION :

- Il indique ensuite si la DEM est rétrospective ou prospective.
Si elle est rétrospective, le demandeur doit le justifier.

 <u>DEM : Prospective</u> <i>Si Rétrospective, justifier :</i>

- Description de la modification :

Dans cette étape, le demandeur indique de façon claire et précise :

- La situation actuelle : raison et motifs de la modification.
 - La situation future : objectifs, résultats et bénéfices attendus de cette modification.
 - Documents joints : indiquer la référence des documents rassemblant les éléments permettant d'argumenter le changement et les précisions sur des investigations préalables éventuelles qui auraient eu lieu.
- Un exemplaire de ces documents doit être joint au format papier de ce formulaire.

<u>DESCRIPTION DE LA MODIFICATION :</u>	
<u>Situation actuelle :</u> (motifs / raison de la modification)	<u>Situation souhaitée :</u> (objectifs, résultats et bénéfices attendus)
<u>Documents joints :</u>	

AstraZeneca

- Le demandeur indique : le(s) produit(s), le ou les ateliers et le(s) matériel(s) concernés par la modification. Pour les ateliers : le demandeur dispose d'une liste déroulante dans laquelle il retrouve une liste exhaustive des ateliers du site de Reims.

- Le demandeur indique la date de sa demande. Il indique aussi le nom du propriétaire de l'équipement si applicable; ceci permet de prouver que le demandeur a informé le propriétaire de la modification prévue sur son équipement. L'impression du formulaire a lieu à la suite du Comité de Validation. La signature du formulaire est faite après cette impression.

DEMANDEUR :		
Nom :	Fonction :	Service :
Date d'émission :	Visa :	

PROPRIÉTAIRE DE L'EQUIPEMENT (ou Représentant): (si applicable)	
Nom :	Fonction :
Date :	Visa :

6.1.2 EVALUATION DE LA MODIFICATION

Dans cette partie, le demandeur fait une évaluation de la modification. Il dispose d'une liste non exhaustive d'impacts de la modification.

Il coche à chaque fois les cases correspondant aux impacts de la modification avec possibilité d'argumenter.

à Cocher		
	OUI	NON
■ Matière Première ?	Argumenter si besoin est	
<i>Préciser :</i>		
■ Taille de lot ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Préciser :</i>		
■ Article de conditionnement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Préciser :</i>		
■ Un fournisseur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Préciser :</i>		
■ Un bâtiment ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Préciser :</i>		
■ Achats de nouveaux équipements ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Préciser :</i>		
■ Une installation existante ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Préciser :</i>		
■ Un instrument critique ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Préciser :</i>		
■ Un paramètre critique ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Préciser :</i>		
■ L'automatisme d'un équipement ou un logiciel ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Préciser :</i>		
<i>Référence QMI :</i>	<i>Évalué le :</i>	
■ Le Process ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Préciser :</i>		
■ La qualité du produit ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Si oui, les modalités de Contrôle Qualité doivent-elles être modifiées ?</i>		
<i>Préciser :</i>		
■ Autres :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6.1.3 EVALUATION FINANCIERE ET SHE

Avant de soumettre sa demande, le demandeur doit effectuer, avec son responsable de département, une analyse des impacts financiers et SHE.

Cette analyse doit être indiquée sur le formulaire :

- Evaluation Financière :

	OUI	NON	NA
L'analyse de l'impact financier faite avec votre responsable de département a-t-elle nécessité une formalisation via la trame « finances » ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<u>Commentaires :</u>			

- Evaluation SHE :

	OUI	NON	NA
L'analyse de l'impact SHE faite avec votre responsable de département a-t-elle nécessité une formalisation par une étude de risques avec le service SHE ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<u>Commentaires :</u>			

6.1.4 CONDITIONS DE MISE EN ŒUVRE

Sur ce tableau, le demandeur propose les actions à réaliser permettant la mise en œuvre de la modification. Il remplit la colonne qui lui est réservée "ACTIONS PROPOSEES PAR LE DEMANDEUR".

	Actions Proposées par le Demandeur	Actions demandées par le CV	Confirmation de la mise en œuvre par le Demandeur
Action	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	<i>Précision :</i>
	<i>Précision/documents requis :</i>		

Sur la colonne "Confirmation de la mise en œuvre par le Demandeur", le demandeur indique la date de la fin de l'action et la référence des documents permettant la mise en œuvre demandés par le CV.

	Actions Proposées par le Demandeur	Actions demandées par le CV	Confirmation de la mise en œuvre par le Demandeur
Action	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	<i>Précision :</i>
	<i>Précision/documents requis :</i>		

Après réalisation de toutes les actions demandées par le CV et la mise en œuvre de la modification, le demandeur indique sur le formulaire la date effective de cette mise en œuvre.(Sur la page 6 du formulaire)

Date effective de mise en œuvre :	Visa du demandeur :
-----------------------------------	---------------------

6.1.5 CONDITION DE CLOTURE DE LA DEM

Dans cette partie, le demandeur indique, pour chaque action réalisée, la référence des documents permettant la clôture. Il date et signe et transmet le formulaire au RCM.

6.2 PARTIE RESERVEE AU RCM

6.2.1 ENTETE DU FORMULAIRE : N° DE LA DEM

A réception de la DEM, le RCM attribue un n° d'enregistrement (XXYYYY : XX étant l'année en cours et YYY un numéro attribué chronologiquement selon l'année) et fait une première évaluation de la modification dans le but de s'assurer que la demande est complète et peut être présentée au CV.

AstraZeneca  REIMS	DEMANDE D'ETUDE DE MODIFICATION	
DEM n° : XXYYYY	Date d'impression de la DEM :	

6.2.2 CLOTURE DE LA DEM

C'est la dernière étape du flux du formulaire.

Le RCM clôture la DEM après vérification des documents permettant la clôture.

CLOTURE DE LA DEM :	
Date de clôture de la DEM :	Visa du RCM :

6.2.3 EVALUATION DE LA MODIFICATION PAR LE RCM

- Le RCM donne son avis sur la DEM à la suite de la pré-évaluation faite avec le demandeur.

Favorable	
Favorable	
Détachable	
Avis : Favorable	Commentaires :
Date d'évaluation par le RCM :	Signature du RCM :

- Le RCM fait une évaluation des impacts réglementaires et sur le système MCM.

Impression non Contrôlée

Effectif

Chemin 1 :
Chemin 2 :
Chemin 3 :Assurance Qualité -
--
--Documentation -Toutes sections
--
--

AstraZeneca

- Impact réglementaire

La modification a-t-elle un impact réglementaire ?	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Préciser :		
Evalué par :	Visa :	

- Système MCM

La modification a-t-elle un impact international ?	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Préciser :		
Référence RIAR / MCM :		

6.2.4 EVALUATION DE LA MODIFICATION PAR LE CV :

Le RCM indique la décision du CV sur le formulaire.



Date du CV :	Décision du CV : DEM approuvée
<u>Commentaires du CV :</u>	

6.2.5 CONDITIONS DE MISE EN ŒUVRE DE LA MODIFICATION :

Le RCM indique les actions demandées par le CV et les documents requis pour la mise en œuvre. (Colonne : "Actions demandées par le CV")

Action	Actions Proposées par le Demandeur		Actions demandées par le CV		Confirmation de la mise en œuvre par le Demandeur
	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	
<i>Précision :</i>	<i>Précision/documents requis :</i>				

Après le CV, le RCM imprime le formulaire.

Annexe 7 : Nouvelle procédure de Contrôle des Modifications (proc000087 version 7.0)

Titre : CONTROLE DES MODIFICATIONS

Auteur(s) :	Titre / Fonction :
Pierson Agnès	Responsable Assurance Qualité

Approbateur(s) :	Date / heure signature électronique :	Raison d'approbation :
Pierson Agnès	10-08-2007 15:19:22	Approbation pour conformité Qualité
Lagain Daniel	16-08-2007 08:35:41	Approbation pour conformité Qualité

Raison / Nature de la modification :
Révision complète de la procédure + documents liés

Titre(s) des documents externes de référence :	Section(s) des documents externes de référence :
Bonnes Pratiques de Fabrication	BPF Annexe 15
Quality and Compliance Manual	1-P47-x-MO

SOMMAIRE

1. BUT	3
2. DOMAINE D'APPLICATION.....	3
3. DEFINITIONS / ABREVIATIONS	3
3.1 DEFINITIONS	3
3.2 ABREVIATIONS.....	4
4. RESPONSABILITES	4
4.1 LE DEMANDEUR.....	4
4.2 Le RCM (scm).....	4
4.3 Le CV	4
4.4 Le CCM	4
5. PROCEDURE.....	5
5.1 FONCTIONNEMENT	5
5.1.1 La DEM :	5
5.1.2 Proposition d'une DEM par leDemandeur :	5
5.1.3 Evaluation de la DEM par le RCM:.....	5
5.1.4 Evaluation de la DEM par le Comité de Validation (CV) :	6
5.1.5 Comité de Contrôle des Modifications (CCM) :	6
5.1.6 Suivi d'une DEM et clôture.....	6
5.1.7 Revue annuelle produit :	6
5.2 DOCUMENTS INTERNES DE REFERENCE	6

1. BUT

Cette procédure décrit le système de gestion et de contrôle des modifications sur le site AZ Reims. Ce système permet de s'assurer que toute modification, ayant un impact direct ou indirect sur le produit (procédure, procédés, méthodes, locaux, équipements, systèmes automatisés, documents qualités, documentation technique...) est formalisée, documentée et approuvée sur la base des obligations réglementaires et standards du groupe AstraZeneca.

2. DOMAINE D'APPLICATION

Cette procédure s'applique à tous les départements du Manufacturing du site de Reims.

Les items suivants sont exclus du champ d'application de cette procédure :

- Les modifications du département "Contrôle Qualité" n'ayant pas d'impact sur d'autres services que le CQ (typiquement changement de méthode analytique ou modification apportée à un équipement de laboratoire).

Le département CQ a sa propre procédure pour le Contrôle des Modifications (réf : proc000148)

- La création et la modification d'un Bon à Tirer (BAT) (réf : proc000105).
- Les interventions de maintenance courantes et les remplacements à l'identique. (réf : proc000061)
- Les modifications concernant le système SAP : gestion des changements du système SAP opérations

France (proc000171) ; création / modification / suppression d'un article, d'une nomenclature, d'une ressource et d'une recette (proc000139).

Toute modification ayant un impact sur un système informatisé doit également faire l'objet d'une demande spécifique auprès du CVM (Responsable de la Validation Informatique). (Réf : proc000088).

3. DEFINITIONS / ABRÉVIATIONS

3.1 DEFINITIONS

- **Contrôle des modifications ou Change Control :**

Système formel par lequel des représentants qualifiés des disciplines concernées examinent les changements proposés ou effectifs susceptibles de modifier le statut validé des installations, des systèmes, équipements ou procédés. L'objectif est de déterminer les mesures pouvant s'avérer nécessaires pour garantir et démontrer que la validité du système perdure.

- **Demande rétrospective :**

Demande de régularisation pour un changement ou traitement d'urgence antérieur à l'émission de la DEM.

- **Demande prospective :**

Demande d'étude de modification préalable à toute mise en place.

3.2 ABREVIATIONS

AQ	: Assurance Qualité
BPF	: Bonnes Pratiques de Fabrication
CCM	: Comité de Contrôle des Modifications
CQ	: Contrôle Qualité
CRIM	: Compte Rendu d'Intervention Maintenance
CVM	: Computer Validation Manager (Responsable de Validation Informatique)
CV	: Comité de Validation
DQG	: Direction Qualité et Gouvernance (siège AstraZeneca France)
cGMP	: current Good Manufacturing Practices
CVI	: Comité de Validation Informatique
DEM	: Demande d'Etude de Modification
DQ	: Direction Qualité
MCM	: Manufacturing Change Management (système de base de données des changements internationaux)
M/E	: Maintenance / Engineering
P	: Production
PQR	: Product Quality Review (Revue annuelle produit)
QMI	: Questionnaire pour les Modifications Informatiques
RCM	: Responsable de Contrôle des Modifications AstraZeneca Reims (= SCM : Site Change Manager)
RIAR	: Regulatory Implications Assessment Report
SCT	: Supply Chain Team
SHE	: Sécurité, Hygiène et Environnement
VI	: Validation Informatique

4. RESPONSABILITES

Le cheminement et les responsabilités sont détaillés dans la desc000902 (logigramme)

4.1 LE DEMANDEUR

Le demandeur est responsable de la proposition de la modification, de sa mise en œuvre ainsi que l'initiation de la clôture de la demande de modification.

4.2 Le RCM (scm)

Le RCM enregistre la DEM et fait une première évaluation de la DEM. Il formalise la clôture de la DEM.
Le RCM est responsable du classement et de l'archivage de la DEM.

4.3 Le CV

Le CV s'occupe de l'évaluation de la demande, la définition des conditions de mise en œuvre et de clôture de la modification.

4.4 Le CCM

Le CCM est garant du bon fonctionnement du système de Contrôle des Modifications.
Chaque membre garantit le respect de la présente procédure par son département et s'assure de la progression des DEM (mise en œuvre, clôture).

5. PROCEDURE

5.1 FONCTIONNEMENT

5.1.1 La DEM :

« Toute mise en œuvre de modification doit être précédée d'une DEM évaluée et approuvée ; il s'agit d'une DEM prospective. » La DEM peut de façon exceptionnelle être rétrospective, c'est à dire établie après mise en œuvre de la modification et doit impérativement se limiter aux interventions sur pannes de type remplacement d'une pièce machine nécessaire à la poursuite du process. Une preuve que le remplacement à l'identique était impossible doit être apportée. Tout autre type de changement doit faire l'objet d'une DEM prospective.

Une DEM prospective urgente est préférable à une DEM rétrospective. Dans ce cas, la DEM fait l'objet d'un traitement spécifique après contact du RCM dans les meilleurs délais. Le caractère d'urgence est documenté et justifié sur la DEM.

Dans tous les cas précédents, un formulaire de DEM est à remplir et à adresser au RCM. Le demandeur doit remplir les parties qui lui sont réservées.

Un QMI s'ajoute à la DEM si le changement impacte un système informatique, un équipement automatisé ou un logiciel.
(Réf : proc000088)

5.1.2 Proposition d'une DEM par leDemandeur :

Tous les services du site AstraZeneca Reims sont concernés et peuvent émettre une DEM.

Tout collaborateur d'un site peut être à l'origine d'une DEM ; il devra préalablement à l'émission de sa DEM contacter le propriétaire et/ou le service support concerné, qui pourra relayer sa demande.

Le demandeur complète le formulaire de DEM établi à cet effet. Il remplit la partie du formulaire qui lui est réservée puis le transmet par mail au RCM.

Tout document permettant d'étayer la demande (justification de la nécessité du changement, argumentation des choix proposés, schémas d'implantation avant / après, etc...) doit être joint à la DEM par le demandeur ; dans la mesure du possible, les références de ces documents annexés doivent être repris dans la DEM .

Le demandeur a la responsabilité d'argumenter formellement les hypothèses émises dans sa DEM.

Le demandeur doit informer le propriétaire de l'équipement ainsi que le service support. Il est également responsable du suivi des actions demandées par le CV.

Avant de soumettre sa demande, le demandeur doit effectuer, avec son responsable de département, une analyse des impacts financiers et SHE.

Le demandeur propose les actions à réaliser permettant la mise en œuvre de la modification.

5.1.3 Evaluation de la DEM par le RCM:

A réception de la DEM, le RCM attribue un n° d'enregistrement (XXYYYY : XX étant l'année en cours et YYYY un numéro attribué chronologiquement selon l'année) et fait une première évaluation de la modification dans le but de s'assurer que la demande est complète et peut être présentée au CV.

Le RCM est chargé de soumettre toutes les DEM à une évaluation réglementaire préalable à celle CV. Cette évaluation est effectuée par le responsable de l'Administration Pharmaceutique qui reporte à la DQG (siège AZ France).

Selon qu'il s'agit d'une DEM ayant un impact local ou international, le cheminement de la DEM diffère ensuite :

Impact local (çàd marché français exclusivement) : évaluation par le seul Responsable de l'Administration Pharmaceutique.

Impact international (çàd modification rentrant dans le périmètre de la procédure de Change Control International du groupe AZ : utilisation du système (RIAR) /MCM

Pour les validations informatiques, un questionnaire complémentaire (QMI) doit être complété et adressé au CVM préalablement au CV. La référence du QMI est indiquée sur la DEM par le demandeur.

5.1.4 Evaluation de la DEM par le Comité de Validation (CV) :

Les membres du CV sont les suivants : (Ou leurs représentants désignés)

- Responsable AQ
- Pharmaciens AQ
- Responsable CQ
- Responsable Validation
- Responsable Fabrication
- Responsable Maintenance Opérationnelle
- Responsable Conditionnement
- Responsable Maintenance Conditionnement

Les membres du CV analysent les impacts du changement et déterminent les moyens nécessaires pour le maîtriser. : et maintenir le statut validé des installations.

La décision du CV est mentionnée sur le formulaire de DEM.

Le CV donne un statut à la DEM (Approuvée, Refusée ou En attente).

Le CV définit les actions à réaliser pour la mise en œuvre de la modification ainsi que les conditions de clôture de la DEM.

ATTENTION Si une DEM rétrospective est statuée REFUSEE par le CV, les actions suivantes sont prises :

- Remise à l'état initial (antérieur à la modification) de l'installation, matériel ou autre objet de la modification
- Consolidation de la documentation des lots concernés sur la période couverte, pour l'évaluation de l'impact par l'AQ.

5.1.5 Comité de Contrôle des Modifications (CCM) :

Ses membres sont les suivants :

- Responsable du Contrôle des Modifications
- Directeur Qualité
- Responsable Département Conditionnement
- Responsable Fabrication & Technique
- Responsable Logistique.

Les réunions sont trimestrielles.

Lors de ces réunions, RCM présente un état des demandes en cours ; des actions sont prises visant le respect de la procédure, notamment à l'endroit des délais de clôture des DEM.

5.1.6 Suivi d'une DEM et clôture

Un projet est considéré achevé quand toutes les modalités d'action et mesures définies par le CV ont été réalisées.

Le demandeur initie la clôture de la DEM en fournissant au RCM la preuve de l'exécution des mesures prédefinies par le CV ainsi que la référence des documents nécessaires à la clôture.

Le RCM clôture la DEM après vérification de la preuve apportée par le demandeur.

L'original du formulaire et ses pièces jointes sont classées et archivées sous la responsabilité du RCM.

5.1.7 Revue annuelle produit :

Les modifications enregistrées par le RCM font partie intégrante de la revue annuelle produit (Réf : proc000143).

5.2 DOCUMENTS INTERNES DE REFERENCE

Formulaire DEM (template Word)

Logigramme réf : desc000902

Description du formulaire : N° Desc001022

QMI réf : enreg000491



Annexe 8 : Exemple 1 « suppression de l'étiquette tête de mort sur les contenants des comprimés vracs »

DEMANDE D'ETUDE DE MODIFICATION

DEM n° : 07097

Date d'impression de la DEM : 12/02/2008

INTITULE DE LA MODIFICATION :

A réception de vrac au magasin (comprimés, ampoules, gélules), suppression de l'application d'une étiquette "Tête de mort" sur chaque contenant car les vracs ne sont pas considérés comme des produits chimiques (qui nécessitent cette tête de mort) mais comme des produits pharmaceutiques. De plus, le personnel AstraZeneca est sensibilisé au risque que présente ces vracs grâce aux diverses formations SHE et BPF qu'il reçoit.

DEM : Rétrospective

Si Rétrospective, justifier : Mise en application effective depuis la semaine 38 de cette année

DESCRIPTION DE LA MODIFICATION :

Situation actuelle : (motifs / raison de la modification)
Les vracs étant considérés comme des produits pharmaceutiques et non pas chimiques, l'application de cet étiquetage n'a pas lieu d'être.

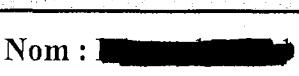
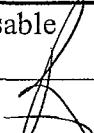
Situation souhaitée : (objectifs, résultats et bénéfices attendus)
Eviter de réaliser une opération inutile à réception

Documents joints :

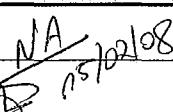
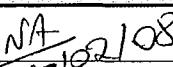
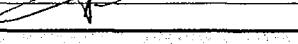
N/A

PRODUIT CONCERNÉ :	ATELIER CONCERNÉ :	MATERIEL CONCERNÉ :
Tous les vracs réceptionnés	Magasin	Tous

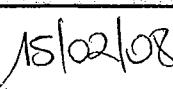
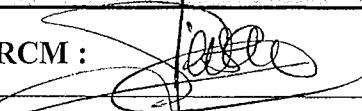
DEMANDEUR :

Nom : 	Fonction : Responsable / Import & Magasin	Service : Magasin
Date d'émission : 12/10/2007	Visa : 	

PROPRIETAIRE DE L'EQUIPEMENT (ou Représentant) : (si applicable)

Nom : 	Fonction : 
Date : 	Visa : 

CLOTURE DE LA DEM :

Date de clôture de la DEM : 	Visa du RCM : 
---	--

DEMANDE D'ETUDE DE MODIFICATION

Date d'impression de la DEM : 12/02/2008

EVALUATION DE LA MODIFICATION PAR LE DEMANDEUR :

La modification concerne :

OUI	NON
-----	-----

- Matière Première ?

Préciser :

- Taille de lot ?

Préciser :

- Article de conditionnement ?

Préciser :

- Un fournisseur ?

Préciser :

- Un bâtiment ?

Préciser :

- Achats de nouveaux équipements ?

Préciser :

- Une installation existante ?

Préciser :

- Un instrument critique ?

Préciser :

- Un paramètre critique ?

Préciser :

- L'automatisme d'un équipement ou un logiciel ?

Préciser :

Référence QMI :

Evalué le :

- Le Process ?

Préciser : Suppression de l'étiquetage "Tête de mort" sur les contenants de vracs

- La qualité du produit ?

Si oui, les modalités de Contrôle Qualité doivent-elles être modifiées ?

Préciser :

- Autres :

DEMANDE D'ETUDE DE MODIFICATION

DEM n° : 07097

Date d'impression de la DEM : 12/02/2008

EVALUATION FINANCIERE :

	OUI	NON	NA
L'analyse de l'impact financier faite avec votre responsable de département a-t-elle nécessité une formalisation via la trame « finances » ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Commentaires :

EVALUATION SHE :

	OUI	NON	NA
L'analyse de l'impact SHE faite avec votre responsable de département a-t-elle nécessité une formalisation par une étude de risques avec le service SHE ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Commentaires :

Suite à une question de ma part au service SHE sur la pertinence de cet étiquetage à réception, c'est le service SHE qui m'a indiqué que cela n'était plus nécessaire

DEMANDE D'ETUDE DE MODIFICATION

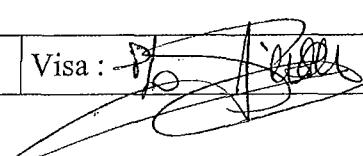
Date d'impression de la DEM : 12/02/2008

EVALUATION DE LA MODIFICATION PAR LE RCM :

I. AVIS DU RCM :

<u>Avis</u> : Défavorable	<i>Commentaires</i> : Après vérification du Code de la Santé Publique (R 5132-24), il n'est pas possible de supprimer ce requis réglementaire.
Date d'évaluation par le RCM : 29/10/2007	Signature du RCM : 

II. IMPACT REGLEMENTAIRE :

La modification a-t-elle un impact réglementaire ?	<input checked="" type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
<i>Préciser</i> : IDEM RCM.		
Evalué par :  (le 08/11/07)	Visa : 	

III. SYSTEME MCM :

La modification a-t-elle un impact international ?	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON
<i>Préciser</i> : NA		
<i>Référence RIAR / MCM</i> : NA		

EVALUATION DE LA MODIFICATION PAR LE CV :

Date du CV : 31/01/08	Décision du CV : DEM refusée
-----------------------	------------------------------

Commentaires du CV :

08/11/2007 : en attente. Vérification des obligations du Code de la Santé publique.
31/01/08 : DEM rejetée. Code de la santé publique: obligations de mettre ces étiquettes

Voir R5132-24 
15/02/08

DEMANDE D'ETUDE DE MODIFICATION

DEM n° : 07097

Date d'impression de la DEM : 12/02/2008

CONDITIONS DE MISE EN ŒUVRE DE LA MODIFICATION :

	Actions Proposées par le Demandeur		Actions demandées par le CV		Confirmation de la mise en œuvre par le Demandeur
IQ	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	
	<i>Précision :</i>		<i>Précision/documents requis :</i>		
OQ	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	
	<i>Précision :</i>		<i>Précision/documents requis :</i>		
PQ	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	
	<i>Précision :</i>		<i>Précision/documents requis :</i>		
Validation Produit	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	
	<i>Précision :</i>		<i>Précision/documents requis :</i>		
Validation nettoyage	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	
	<i>Précision :</i>		<i>Précision/documents requis :</i>		
Validation Informatique	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	
	<i>Précision :</i>		<i>Précision/documents requis :</i>		
Master File (état)	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	

DEMANDE D'ETUDE DE MODIFICATION
DEM n° : 07097
Date d'impression de la DEM : 12/02/2008

des lieux)	<i>Précision :</i>	<i>Précision/documents requis :</i>	
Analyse de risques	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	
	<i>Précision :</i>	<i>Précision/documents requis :</i>	
Etude de stabilité	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	
	<i>Précision :</i>	<i>Précision/documents requis :</i>	
Formation du personnel	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	
	<i>Précision :</i>	<i>Précision/documents requis :</i>	
Création / Mise à jour d'autres documents	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	
	<i>Précision :</i>	<i>Précision/documents requis :</i>	
CRIM	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	
	<i>Précision :</i>	<i>Précision/documents requis :</i>	
RIAR / MCM	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	
	<i>Précision :</i>	<i>Précision/documents requis :</i>	
Matière Première	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	
	<i>Précision :</i>	<i>Précision/documents requis :</i>	

DEMANDE D'ETUDE DE MODIFICATION**DEM n° : 07097****Date d'impression de la DEM : 12/02/2008**

Décontamination pièces / Tests Bactériologie	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	
	<i>Précision :</i>		<i>Précision/documents requis :</i>		
Autres					

Date effective de mise en œuvre :	Commentaires du demandeur :
Visa du demandeur :	

DEMANDE D'ETUDE DE MODIFICATION

DEM n° : 07097

Date d'impression de la DEM : 12/02/2008

CONDITION DE CLOTURE DE LA DEM :

Actions demandées par le CV		Conditions de clôture		Réf. des documents
	OUI	NON		
IQ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Rapport IQ	
OQ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Rapport OQ	
PQ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Rapport PQ	
Validation Produit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rapport de validation produit ▪ Numéro des lots de validation 	
Validation nettoyage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Rapport de validation nettoyage	
Validation Informatique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	QMI	
Master File (état des lieux)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mise à jour du Master File	
Analyse de risques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Documents de l'analyse de risques	
Etude de stabilité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Produits objets de l'étude stabilité ▪ Rapport de l'étude stabilité 	
Formation du personnel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Support de formation ▪ Procédure / instructions... 	
Création / mise à jour d'autres documents	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Documents concernés	
CRIM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Référence du CRIM	

DEMANDE D'ETUDE DE MODIFICATION

DEM n° : 07097

Date d'impression de la DEM : 12/02/2008

RIAR / MCM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Référence RIAR et statut	
Modification de Matière Première	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none">▪ Numéro du premier lot de matière première livré▪ Numéro du premier lot fabriqué	
Décontamination pièces / Tests Bactériologie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Résultats des tests de bactériologie.	
Autres				

Date de la clôture du Projet :

13/02/2008

Visa du demandeur :



Annexe 9 : Exemple 2 « validation pour un fournisseur X d'un nouveau site Y dédié à la fabrication des étuis »

DEMANDE D'ETUDE DE MODIFICATION

DEM n° : 08006

Date d'impression de la DEM : 01/02/2008

INTITULE DE LA MODIFICATION :

Validation pour C1 [REDACTED] d'un nouveau site dédié fabrication d'étuis basé à L [REDACTED]

DEM : Prospective*Si Rétrospective, justifier :***DESCRIPTION DE LA MODIFICATION :****Situation actuelle :** (motifs / raison de la modification)

Actuellement les 2 types d'articles : étuis + notices sont fabriqués sur le site de St Pierre des Corps

Situation souhaitée : (objectifs, résultats et bénéfices attendus)

Ré-organisation industrielle des sites français avec St Pierre des Corps dédié notices et Lisses dédié étuis.

Documents joints :

Cf message du 17/01/08

PRODUIT CONCERNE :	ATELIER CONCERNE :	MATERIEL CONCERNE :
Tous	Tous	NA

DEMANDEUR :

Nom : [REDACTED]	Fonction : Responsable Achats et Magasin	Service : Achats et Magasin
Date d'émission : 25/01/08	Visa : [REDACTED]	

PROPRIETAIRE DE L'EQUIPEMENT (ou Représentant) : (si applicable)

Nom : NA	Fonction : NA
Date : NA	Visa : NA

CLOTURE DE LA DEM :

Date de clôture de la DEM : 13/05/08	Visa du RCM : [REDACTED]
--------------------------------------	--------------------------

DEMANDE D'ETUDE DE MODIFICATION

DEM n° : 08006

Date d'impression de la DEM : 01/02/2008

EVALUATION DE LA MODIFICATION PAR LE DEMANDEUR :

<u>La modification concerne :</u>		OUI	NON
▪ Matière Première ?		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Préciser :			
▪ Taille de lot ?		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Préciser :			
▪ Article de conditionnement ?		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Préciser :			
▪ Un fournisseur ?		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Préciser :			
▪ Un bâtiment ?		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Préciser : Nouveau site de fabrication d'étuis			
▪ Achats de nouveaux équipements ?		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Préciser :			
▪ Une installation existante ?		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Préciser :			
▪ Un instrument critique ?		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Préciser :			
▪ Un paramètre critique ?		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Préciser :			
▪ L'automatisme d'un équipement ou un logiciel ?		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Préciser :			
Référence QMI :	Evalué le :		
▪ Le Process ?		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Préciser :			
▪ La qualité du produit ?		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Si oui, les modalités de Contrôle Qualité doivent-elles être modifiées ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Préciser :			
▪ Autres :		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

DEMANDE D'ETUDE DE MODIFICATION

DEM n° : 08006

Date d'impression de la DEM : 01/02/2008

EVALUATION FINANCIERE :

OUI	NON	NA
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Commentaires :

EVALUATION SHE :

OUI	NON	NA
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Commentaires :

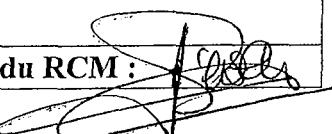
DEMANDE D'ETUDE DE MODIFICATION

DEM n° : 08006

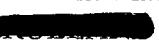
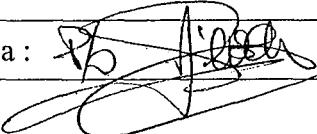
Date d'impression de la DEM : 01/02/2008

EVALUATION DE LA MODIFICATION PAR LE RCM :

I. AVIS DU RCM :

Avis : Favorable	<i>Commentaires :</i> RAS
Date d'évaluation par le RCM : 29/01/08	
Signature du RCM : 	

II. IMPACT REGLEMENTAIRE :

La modification a-t-elle un impact réglementaire ?	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON
<i>Préciser :</i> RAS		
Evalué par :  (30/01/08)	Visa : 	

III. SYSTEME MCM :

La modification a-t-elle un impact international ?	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON
<i>Préciser :</i> RAS		
<i>Référence RIAR / MCM :</i> RAS		

EVALUATION DE LA MODIFICATION PAR LE CV :

Date du CV : 31/01/08	Décision du CV : DEM approuvée
-----------------------	--------------------------------

Commentaires du CV :

RAS

DEMANDE D'ETUDE DE MODIFICATION

DEM n° : 08006
Date d'impression de la DEM : 01/02/2008
CONDITIONS DE MISE EN ŒUVRE DE LA MODIFICATION :

Actions Proposées par le Demandeur		Actions demandées par le CV		Confirmation de la mise en œuvre par le Demandeur
<input type="checkbox"/> OUI <input checked="" type="checkbox"/> NON			<input type="checkbox"/> OUI <input checked="" type="checkbox"/> NON	
<i>Précision :</i>		<i>Précision/documents requis :</i>		
<input type="checkbox"/> OUI <input checked="" type="checkbox"/> NON			<input type="checkbox"/> OUI <input checked="" type="checkbox"/> NON	
<i>Précision :</i>		<i>Précision/documents requis :</i>		
<input type="checkbox"/> OUI <input checked="" type="checkbox"/> NON			<input type="checkbox"/> OUI <input checked="" type="checkbox"/> NON	
<i>Précision :</i>		<i>Précision/documents requis :</i>		
<input type="checkbox"/> OUI <input checked="" type="checkbox"/> NON			<input type="checkbox"/> OUI <input checked="" type="checkbox"/> NON	
<i>Précision :</i>		<i>Précision/documents requis :</i>		
<input type="checkbox"/> OUI <input checked="" type="checkbox"/> NON			<input type="checkbox"/> OUI <input checked="" type="checkbox"/> NON	
<i>Précision :</i>		<i>Précision/documents requis :</i>		
<input type="checkbox"/> OUI <input checked="" type="checkbox"/> NON			<input type="checkbox"/> OUI <input checked="" type="checkbox"/> NON	
<i>Précision :</i>		<i>Précision/documents requis :</i>		
<input type="checkbox"/> OUI <input checked="" type="checkbox"/> NON			<input type="checkbox"/> OUI <input checked="" type="checkbox"/> NON	
<i>Précision :</i>		<i>Précision/documents requis :</i>		

DEMANDE D'ETUDE DE MODIFICATION

DEM n° : 08006

Date d'impression de la DEM : 01/02/2008

Analyse de risques	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	
	Précision :		Précision/documents requis :		
Etude de stabilité	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	
	Précision :		Précision/documents requis :		
Formation du personnel	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	
	Précision :		Précision/documents requis :		
Création / Mise à jour d'autres documents	<input checked="" type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	<input checked="" type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	<i>Cahier des charges signé par les 2 parties Commande, passée, Réceptionnée et utilisation au Conditionnement</i>
	Précision : Fournisseur /site à créer + cahier des charges + fiches infos achats + fiche technique Packaging et CQR		Précision/documents requis : Fournisseur /site à créer + cahier des charges + fiches infos achats + fiche technique Packaging et CQR		
CRIM	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	
	Précision :		Précision/documents requis :		
RIAR / MCM	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	
	Précision :		Précision/documents requis :		
Matière Première	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	
	Précision :		Précision/documents requis :		

DEMANDE D'ETUDE DE MODIFICATION

DEM n° : 08006

Date d'impression de la DEM : 01/02/2008

Décontamination pièces / Tests Bactériologie	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	
	Précision :		Précision/documents requis :		
Autres	Audit prévu par Dunkerque sur 2 ^{ème} semestre 2008 (deux échéances avec la bactériologie de Reims) le 05/02/08				
Date effective de mise en œuvre :	Commentaires du demandeur :				
30/04/08	<p>la commande d'essai sur les étuis Hybriod 16 b.30g s'est bien déroulée. Nous pourrons passer nos commandes d'étuis sur le site de L. Accord du CCF -</p> <p>A. VIART</p>				
Visa du demandeur :					

DEMANDE D'ETUDE DE MODIFICATION
DEM n° : 08006
Date d'impression de la DEM : 01/02/2008
CONDITION DE CLOTURE DE LA DEM :

Actions demandées par le CV			Conditions de clôture	Réf. des documents
	OUI	NON		
IQ	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Rapport IQ	
	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
OQ	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Rapport OQ	
PQ	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Rapport PQ	
Validation Produit	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rapport de validation produit ▪ Numéro des lots de validation 	
Validation nettoyage	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Rapport de validation nettoyage	
Validation Informatique	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	QMI	
Master File (état des lieux)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Mise à jour du Master File	
Analyse de risques	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Documents de l'analyse de risques	
Etude de stabilité	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Produits objets de l'étude stabilité ▪ Rapport de l'étude stabilité 	
Formation du personnel	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Support de formation ▪ Procédure / instructions... 	
Création / mise à jour d'autres documents	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Documents concernés	
CRIM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Copie et Référence du CRIM	

DEMANDE D'ETUDE DE MODIFICATION

DEM n° : 08006

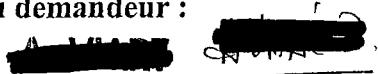
Date d'impression de la DEM : 01/02/2008

RIAR / MCM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Référence RIAR et statut	
Modification de Matière Première	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Numéro du premier lot de matière première livré ▪ Numéro du premier lot fabriqué 	
Décontamination pièces / Tests Bactériologie	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Résultats des tests de bactériologie.	
Autres		Référence du rapport d'Audit		

Date de la clôture du Projet :

30/04/08

Visa du demandeur :



Annexe 10 : Exemple 3 « transfert du conditionnement de produits X sur une autre ligne »

DEMANDE D'ETUDE DE MODIFICATION

Date d'impression de la DEM : 13/02/2008

INTITULE DE LA MODIFICATION :

Conditionnement de Tenormine 50mg/Tenoretic 50mg/Atacand 4/8/16mg / Avlocardyl LP 160 mg et Zestril 20 mg sur la ligne ~~UPS 1040-1~~

DEM : Prospective*Si Rétrospective, justifier :*DESCRIPTION DE LA MODIFICATION :Situation actuelle : (motifs / raison de la modification)

Le conditionnement de Tenormine 50mg/Tenoretic 50mg/Atacand 4/8/16mg et Zestril 20 mg boîtes de 28 cps/gélules est réalisé sur la ligne ~~UPS 1040-1~~, Avlocardyl LP 160mg est réalisé sur la ligne UPS 4

Situation souhaitée : (objectifs, résultats et bénéfices attendus)

permettre le Conditionnement de Tenormine 50mg/Tenoretic 50mg/Atacand 4/8/16mg / Zestril 20 mg France et Avlocardyl LP 160 mg boîtes de 28 cps/gélules sur la ligne ~~UPS 1040-1~~

Documents joints :

Stratégie de qualification

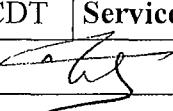
PRODUIT CONCERNE :	ATELIER CONCERNE :	MATERIEL CONCERNE :
Tenormine 50mg/Tenoretic 50mg/Atacand 4/8/16mg / Zestril 20 mg et Avlocardyl LP 160 mg	UPS 1040-1	NA

DEMANDEUR :Nom : ~~L~~

Fonction : Tech Qualif CDT

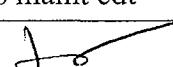
Service : CDT

Date d'émission : 02/01/08

Visa : PROPRIETAIRE DE L'EQUIPEMENT (ou Représentant) : (si applicable)Nom : ~~C~~

Fonction : Resp maint cdt

Date : 02/01/08

Visa : CLOTURE DE LA DEM :

Date de clôture de la DEM :

Visa du RCM :

DEMANDE D'ETUDE DE MODIFICATION

DEM n° : 08008

Date d'impression de la DEM : 13/02/2008

EVALUATION DE LA MODIFICATION PAR LE DEMANDEUR :

La modification concerne :

OUI	NON
-----	-----

- Matière Première ?

Préciser :

- Taille de lot ?

Préciser :

- Article de conditionnement ?

Préciser :

- Un fournisseur ?

Préciser :

- Un bâtiment ?

Préciser :

- Achats de nouveaux équipements ?

Préciser :

- Une installation existante ?

Préciser :

- Un instrument critique ?

Préciser :

- Un paramètre critique ?

Préciser :

- L'automatisme d'un équipement ou un logiciel ?

Préciser :

Référence QMI :

Évalué le :

- Le Process ?

Préciser :

- La qualité du produit ?

Si oui, les modalités de Contrôle Qualité doivent-elles être modifiées ?

Préciser :

- Autres :

Transfert de produit.

DEMANDE D'ETUDE DE MODIFICATION**DEM n° : 08008****Date d'impression de la DEM : 13/02/2008****EVALUATION FINANCIERE :**

	OUI	NON	NA
L'analyse de l'impact financier faite avec votre responsable de département a-t-elle nécessité une formalisation via la trame « finances » ?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Commentaires :**EVALUATION SHE :**

	OUI	NON	NA
L'analyse de l'impact SHE faite avec votre responsable de département a-t-elle nécessité une formalisation par une étude de risques avec le service SHE ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Commentaires :

DEMANDE D'ETUDE DE MODIFICATION

DEM n° : 08008

Date d'impression de la DEM : 13/02/2008

EVALUATION DE LA MODIFICATION PAR LE RCM :

I. AVIS DU RCM :

<u>Avis</u> : Favorable	<i>Commentaires</i> :
Date d'évaluation par le RCM : 29/01/08	
Signature du RCM : 	

II. IMPACT REGLEMENTAIRE :

La modification a-t-elle un impact réglementaire ?	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON
Préciser : RAS		
Evalué par :  (le 30/01/08)	Visa : 	

III. SYSTEME MCM :

La modification a-t-elle un impact international ?	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON
Préciser : NA		
Référence RIAR / MCM : NA		

EVALUATION DE LA MODIFICATION PAR LE CV :

Date du CV : 31/01/08	Décision du CV : DEM approuvée
-----------------------	--------------------------------

Commentaires du CV :

CV du 31/01/2008 : tant que les produits correspondants n'ont pas été enregistrées à l'Export (Algérie / Tunisie / Maroc), les boites de 28 cps/gélules seront réalisées sur la ligne ~~1010~~ 1. Pas de rachat d'outillages. Stratégie de qualification à fournir pour approuver cette DEM : fait le 11/02/08 (document joint au dossier DEM).

DEMANDE D'ETUDE DE MODIFICATION

DEM n° : 08008

Date d'impression de la DEM : 13/02/2008

CONDITIONS DE MISE EN ŒUVRE DE LA MODIFICATION :

	Actions Proposées par le Demandeur	Actions demandées par le CV	Confirmation de la mise en œuvre par le Demandeur
IQ	<input type="checkbox"/> OUI <input checked="" type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI <input checked="" type="checkbox"/> NON	
	<i>Précision :</i> Outils déjà qualifiés	<i>Précision/documents requis :</i>	
OQ	<input checked="" type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	<input checked="" type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	
	<i>Précision :</i> Utilisation du protocole de QO/QP 340009 v 6.0 ou MSDM val000223 si approuvé.	<i>Précision/documents requis :</i>	
PQ	<input checked="" type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	<input checked="" type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	
	<i>Précision :</i> Utilisation du protocole de QO/QP 340009 v 6.0 ou MSDM val000223 si approuvé.	<i>Précision/documents requis :</i>	
Validation Produit	<input type="checkbox"/> OUI <input checked="" type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI <input checked="" type="checkbox"/> NON	
	<i>Précision :</i>	<i>Précision/documents requis :</i>	
Validation nettoyage	<input type="checkbox"/> OUI <input checked="" type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI <input checked="" type="checkbox"/> NON	
	<i>Précision :</i>	<i>Précision/documents requis :</i>	

DEMANDE D'ETUDE DE MODIFICATION

DEM n° : 08008

Date d'impression de la DEM : 13/02/2008

Validation Informatique	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	
	Précision :		Précision/documents requis :		
Master File (état des lieux)	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	
	Précision :		Précision/documents requis :		
Analyse de risques	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	
	Précision :		Précision/documents requis :		
Etude de stabilité	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	
	Précision :		Précision/documents requis :		
Formation du personnel	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	
	Précision :		Précision/documents requis :		
Création / Mise à jour d'autres documents	<input checked="" type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	<input checked="" type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	
	Précision : Fiches de réglage de formats		Précision/documents requis :		
CRIM	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	
	Précision :		Précision/documents requis :		

DEMANDE D'ETUDE DE MODIFICATION

DEM n° : 08008

Date d'impression de la DEM : 13/02/2008

RIAR / MCM	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	
	Précision :		Précision/documents requis :		
Matière Première	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	
	Précision :		Précision/documents requis :		
Décontamination pièces / Tests Bactériologie	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	
	Précision :		Précision/documents requis :		
Autres					

Date effective de mise en œuvre :	Commentaires du demandeur :
Visa du demandeur :	

DEMANDE D'ETUDE DE MODIFICATION
DEM n° : 08008
Date d'impression de la DEM : 13/02/2008
CONDITION DE CLOTURE DE LA DEM :

Actions demandées par le CV			Conditions de clôture	Réf. des documents
	OUI	NON		
IQ	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Rapport IQ	
OQ	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Rapport OQ	
PQ	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Rapport PQ	
Validation Produit	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rapport de validation produit ▪ Numéro des lots de validation 	
Validation nettoyage	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Rapport de validation nettoyage	
Validation Informatique	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	QMI	
Master File (état des lieux)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Mise à jour du Master File	
Analyse de risques	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Documents de l'analyse de risques	
Etude de stabilité	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Produits objets de l'étude stabilité ▪ Rapport de l'étude stabilité 	
Formation du personnel	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Support de formation ▪ Procédure / instructions... 	
Création / mise à jour d'autres documents	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Documents concernés	
CRIM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Copie et Référence du CRIM	

DEMANDE D'ETUDE DE MODIFICATION

DEM n° : 08008

Date d'impression de la DEM : 13/02/2008

RIAR / MCM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Référence RIAR et statut	
Modification de Matière Première	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Numéro du premier lot de matière première livré ▪ Numéro du premier lot fabriqué 	
Décontamination pièces / Tests Bactériologie	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Résultats des tests de bactériologie.	
Autres				

Date de la clôture du Projet :	Visa du demandeur :
--------------------------------	---------------------

Annexe 11: Exemple 4 « modification d'un programme sur une turbine de pelliculage »

DEMANDE D'ETUDE DE MODIFICATION

DEM n° : 07098

Date d'impression de la DEM : 04/02/2008

INTITULE DE LA MODIFICATION :

Modification du programme API de la turbine de pelliculage G[REDACTED] de l'atelier E[REDACTED] 4

DEM : Rétrospective*Si Rétrospective, justifier :* La modification décrite est mise en place le 15/10/07.DESCRIPTION DE LA MODIFICATION :Situation actuelle : (motifs / raison de la modification)

Au démarrage de la pulvérisation, l'automate ne prend pas en compte la masse en place sur la balance.

Situation souhaitée : (objectifs, résultats et bénéfices attendus)

Apporter une modification au programme en place afin de supprimer cette situation.

Documents joints :

Change control automatisme rédigé par Emilie OUDIN. (2 pages).

PRODUIT CONCERNE :	ATELIER CONCERNE :	MATERIEL CONCERNE :
Tous ceux de l'atelier	E[REDACTED] 4	CC 1500

DEMANDEUR :

Nom : [REDACTED]

Fonction : Coordinateur
qualification/ météorologie

Service : Technique

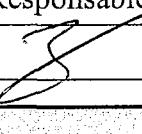
Date d'émission : 12/ 10/ 07

Visa : PROPRIETAIRE DE L'EQUIPEMENT (ou Représentant) : (si applicable)

Nom : [REDACTED]

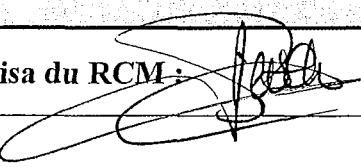
Fonction : Responsable fabrication

Date : 12/ 10/ 07

Visa : CLOTURE DE LA DEM :

Date de clôture de la DEM :

17/03/08

Visa du RCM : 

DEMANDE D'ETUDE DE MODIFICATION

DEM n° : 07098

Date d'impression de la DEM : 04/02/2008

EVALUATION DE LA MODIFICATION PAR LE DEMANDEUR :

La modification concerne :

OUI	NON
-----	-----

- Matière Première ?

<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
--------------------------	-------------------------------------

Préciser :

- Taille de lot ?

<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
--------------------------	-------------------------------------

Préciser :

- Article de conditionnement ?

<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
--------------------------	-------------------------------------

Préciser :

- Un fournisseur ?

<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
--------------------------	-------------------------------------

Préciser :

- Un bâtiment ?

<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
--------------------------	-------------------------------------

Préciser :

- Achats de nouveaux équipements ?

<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
--------------------------	-------------------------------------

Préciser :

- Une installation existante ?

<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-------------------------------------	--------------------------

Préciser : Turbine de pelliculage G [REDACTED]

- Un instrument critique ?

<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
--------------------------	-------------------------------------

Préciser :

- Un paramètre critique ?

<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
--------------------------	-------------------------------------

Préciser :

- L'automatisme d'un équipement ou un logiciel ?

<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-------------------------------------	--------------------------

Préciser : Automatisme SIEMENS de gestion de la turbine

Référence QMI : en attente HRX

Evalué le : en attente

- Le Process ?

<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
-------------------------------------	-------------------------------------

Préciser : pelliculage d'un lot.

- La qualité du produit ?

<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
--------------------------	-------------------------------------

Si oui, les modalités de Contrôle Qualité doivent-elles être modifiées ?

<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
--------------------------	-------------------------------------

Préciser :

- Autres :

<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
--------------------------	-------------------------------------

DEMANDE D'ETUDE DE MODIFICATION**Date d'impression de la DEM : 04/02/2008****EVALUATION FINANCIERE :**

	OUI	NON	NA
L'analyse de l'impact financier faite avec votre responsable de département a-t-elle nécessité une formalisation via la trame « finances » ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Commentaires :

Néant.

EVALUATION SHE :

	OUI	NON	NA
L'analyse de l'impact SHE faite avec votre responsable de département a-t-elle nécessité une formalisation par une étude de risques avec le service SHE ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Commentaires :

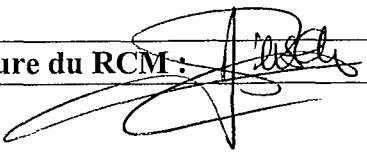
Néant

DEMANDE D'ETUDE DE MODIFICATION

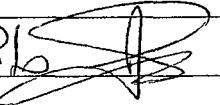
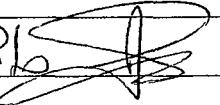
Date d'impression de la DEM : 04/02/2008

ÉVALUATION DE LA MODIFICATION PAR LE RCM :

I. AVIS DU RCM :

<u>Avis</u> : Favorable	<i>Commentaires</i> : RAS
Date d'évaluation par le RCM : 29/10/2007	
Signature du RCM : 	

II. IMPACT REGLEMENTAIRE :

La modification a-t-elle un impact réglementaire ?	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON
Préciser : RAS		
Evalué par :  (le 08/11/07)	Visa : 	

III. SYSTEME MCM :

La modification a-t-elle un impact international ?	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON
Préciser : NA		
Référence RIAR / MCM : NA		

ÉVALUATION DE LA MODIFICATION PAR LE CV :

Date du CV : 31/01/2008 | Décision du CV : DEM approuvée

Commentaires du CV :08/11/2007 : En attente de QMI
31/01/08 : QMI07098

DEMANDE D'ETUDE DE MODIFICATION

DEM n° : 07098

Date d'impression de la DEM : 04/02/2008

CONDITIONS DE MISE EN ŒUVRE DE LA MODIFICATION :

		Actions Proposées par le Demandeur		Actions demandées par le CV		Confirmation de la mise en œuvre par le Demandeur
IQ		<input checked="" type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON		<input type="checkbox"/> OUI <input checked="" type="checkbox"/> NON		
		<i>Précision :</i> Rapport de qualification détaillant la modification apportée, la sauvegarde avant / après et les lots concernés.		<i>Précision/documents requis :</i>		
OQ		<input type="checkbox"/> OUI <input checked="" type="checkbox"/> NON		<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON		
		<i>Précision :</i>		<i>Précision/documents requis :</i> E		
PQ		<input type="checkbox"/> OUI <input checked="" type="checkbox"/> NON		<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON		
		<i>Précision :</i>		<i>Précision/documents requis :</i>		
Validation Produit		<input type="checkbox"/> OUI <input checked="" type="checkbox"/> NON		<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON		
		<i>Précision :</i>		<i>Précision/documents requis :</i>		
Validation nettoyage		<input type="checkbox"/> OUI <input checked="" type="checkbox"/> NON		<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON		
		<i>Précision :</i>		<i>Précision/documents requis :</i>		
Validation Informatique		<input checked="" type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON		<input checked="" type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON		
		<i>Précision :</i>		<i>Précision/documents requis :</i> QMI		

DEMANDE D'ETUDE DE MODIFICATION

DEM n° : 07098

Date d'impression de la DEM : 04/02/2008

Master File (état des lieux)	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	
	<i>Précision :</i>		<i>Précision/documents requis :</i>		
Analyse de risques	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	
	<i>Précision :</i>		<i>Précision/documents requis :</i>		
Etude de stabilité	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	
	<i>Précision :</i>		<i>Précision/documents requis :</i>		
Formation du personnel	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	
	<i>Précision :</i>		<i>Précision/documents requis :</i>		
Création / Mise à jour d'autres documents	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	
	<i>Précision :</i>		<i>Précision/documents requis :</i>		
CRIM	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	
	<i>Précision :</i>		<i>Précision/documents requis :</i>		
RIAR / MCM	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	
	<i>Précision :</i>		<i>Précision/documents requis :</i>		

DEMANDE D'ETUDE DE MODIFICATION

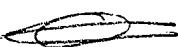
DEM n° : 07098

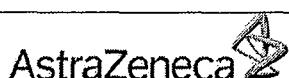
Date d'impression de la DEM : 04/02/2008

Matière Première	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	
	Précision :				
Décontamination pièces / Tests Bactériologie	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON	
	Précision :				
Autres					

Date effective de mise en œuvre : 15/10/07

Commentaires du demandeur : RAS

Visa du demandeur : pour ordre 



Page 8 / 9
Version : 1.0
Statut : Effectif

DEMANDE D'ETUDE DE MODIFICATION

DEM n° : 07098

Date d'impression de la DEM : 04/02/2008

CONDITION DE CLOTURE DE LA DEM :

Actions demandées par le CV			Conditions de clôture	Réf. des documents
	OUI	NON		
IQ	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Rapport IQ	Val000261
OQ	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Rapport OQ	
PQ	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Rapport PQ	
Validation Produit	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rapport de validation produit ▪ Numéro des lots de validation 	
Validation nettoyage	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Rapport de validation nettoyage	
Validation Informatique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	QMI	QMI 07098
Master File (état des lieux)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Mise à jour du Master File	
Analyse de risques	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Documents de l'analyse de risques	
Etude de stabilité	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Produits objets de l'étude stabilité ▪ Rapport de l'étude stabilité 	
Formation du personnel	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Support de formation ▪ Procédure / instructions... 	
Création / mise à jour d'autres documents	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Documents concernés	
CRIM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Copie et Référence du CRIM	

DEMANDE D'ETUDE DE MODIFICATION

DEM n° : 07098

Date d'impression de la DEM : 04/02/2008

RIAR / MCM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Référence RIAR et statut	
Modification de Matière Première	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Numéro du premier lot de matière première livré ▪ Numéro du premier lot fabriqué 	
Décontamination pièces / Tests Bactériologie	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Résultats des tests de bactériologie.	
Autres				

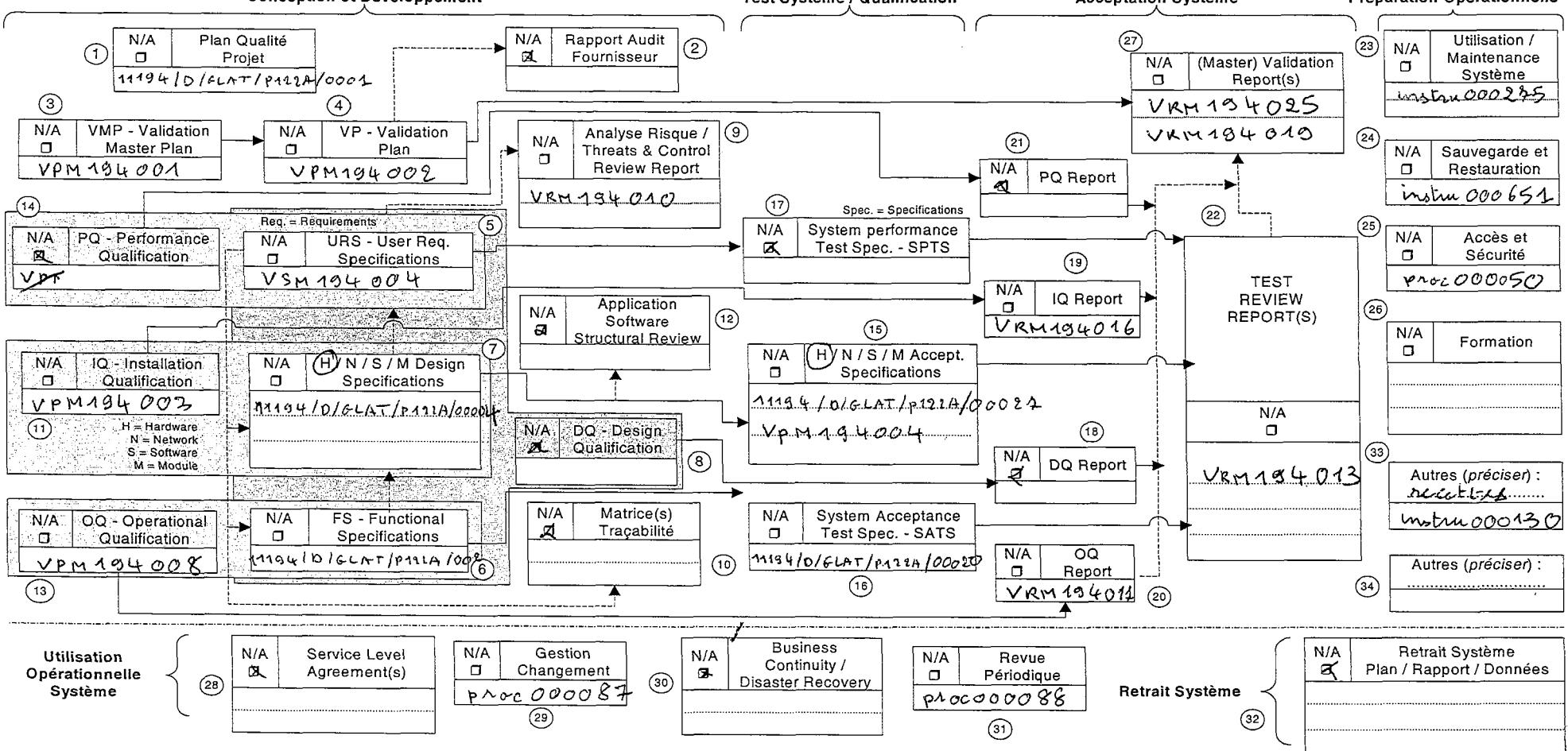
Date de la clôture du Projet :

11/03/08

Visa du demandeur :



Etape 1 - Evaluation de la documentation système existante relative à la modification DEM N° 07098. Système N° 253. Description : Supervision Embarqué 4



Etape 2 - Evaluation des actions liées à la modification N° : DEM07098 – DEM rétrospective

QMI retrospectif : Modification du programme API de la turbine de pelliculage GLASS del'atelier E-1. Permettre la lecture en permanence des données en provenance de la balance Mettler Toledo.

Revue des actions proposées	Nom	Fonction	Date	Visa
le : 15/01/08 par (cochez si applicable) :				
<input type="checkbox"/> Comité de Validation Informatique			21/01/08	
<input checked="" type="checkbox"/> Autres (indiquer le nombre : 2~)			15/01/08	

Etape 3 - Clôture de la Modification N° DEM07098 -DEM rétrospective.

Ensemble des actions demandées en Etape 2 réalisées

OUI

NON

(si NON indiquez les changements effectués ci-dessous)

N° d'étape(s)	Changements

Indiquer ci-dessous la documentation supportant la mise en production de la modification :

val000261 - Rapport de qualification de la modification dans programme de l'enveloppe 4.

Mise en production autorisée le : 21/04/2008 DEM rétrospective	Nom	Fonction	Date	Visa
	Pour le CVI : <u>Y</u>	Cardinal SNC/Analogue Responsable V.I.	23/04/08	<u>Y</u>
	Autre(s) : <u>Y</u>		16/04/08	<u>Y</u>

Clôture de la modification - Existe-t-il des commentaires liés à la clôture de la modifications OUI NON (si OUI indiquez les ci-dessous)

Modification clôturée le : 13/04/08	Nom	Fonction	Date	Visa
	Pour le CVI : <u>Y</u>	Cardinal SNC/Analogue Responsable V.I.	13/04/08	<u>Y</u>
	Autre(s) : <u>Y</u>		16/04/08	<u>Y</u>

CHANGE CONTROL			
Atelier:	ENROBAGE ██████████	Date :	03-10-2007
Machine:	Turbine ██████████		
Titre :	Modification pour ne pas passer en négatif sur la quantité de solution pulvérisée affichée sur la supervision.	Type de Changement :	Programme automate

1. Raison du changement :

Lors d'un démarrage de l'étape pelliculage, la valeur de quantité de solution pulvérisée est sensée démarer de 0 mais passe quelquefois en négatif sur la supervision .

La quantité de solution pulvérisée affichée sur le superviseur est la résultante d'un calcul automate simple

⇒ **quantité de solution pulvérisée (kg)= poids de départ cuve(kg) – poids en cours de la cuve (kg)**

La quantité de départ est la valeur de la balance mémorisée au début de la phase de pulvérisation.

Exemple de problème rencontré :

La solution pèse 250kg, la valeur affichée sur la balance ██████████ correspond à la réalité .

Au niveau de l'automate on ne vient pas lire la valeur de la balance tant que l'étape pelliculage n'est pas démarrée.

Au moment où l'étape pelliculage démarre, on autorise le bloc de gestion de la communication entre l'automate et la balance à se mettre en route, la valeur de retour indiquée pendant les premières secondes n'est pas cohérente car le bloc est en cours d'initialisation, puis on récupère bien 250kg .

Si la mémorisation se fait alors que la valeur est incohérente, on risque d'avoir une quantité de départ inférieure à la quantité en cours d'où une quantité de solution pulvérisée négative à l'affichage.

Solution :

Faire en sorte que le bloc de gestion ne soit jamais arrêté

2. Description Technique du changement :

Actuellement :

M10.1 = étape de pulvérisation

M10.3 = inverse de M10.1

EN_R = autorisation de lecture des données = M10.1

R = Interruption du contrat de communication = M10.3

On autorise la lecture des données de la balance lorsque M10.1 est actif , c'est à dire lorsque l'on passe à l'étape pelliculage.

Donc dès que l'on sort de l'étape pelliculage on arrête la lecture des données envoyées par la balance ~~M~~ et en plus M10.3 étant actif on interrompt le contrat de communication .

Réseau 2 : WAAGENWERTE IN DB89 ABLEGEN

```
CALL FB 2 , DB2
EN_R :=M10.1                                // Enable receive
R :=M10.3                                    // Execute RESET
LADDR :=480                                    // Logical base address
DB_NO :=101                                    // DB No
DBB_NO:=0                                     // DBB No
NDR :=M85.0
ERROR :=M85.1
LEN :=MW86
STATUS:=MW88
```

Modifications à effectuer :

Réseau 2 : WAAGENWERTE IN DB89 ABLEGEN

CALL FB 2 , DB2		
EN_R :="1"		// Enable receive
R :="0"		// Execute RESET
LADDR :=480		// Logical base address
DB_NO :=101		// DB No
DBB_NO:=0		// DBB No
NDR :=M85.0	M0.1	-- Logisch 1
ERROR :=M85.1	M0.0	-- Logisch 0
LEN :=MW86		
STATUS:=MW88		

Remplacer M10.1 par M0.1 (bit logique toujours actif) et M10.3 par M0.0 (bit logique toujours inactif).

La lecture des données se fera donc en permanence.

3. Analyse d'impact :

Impact documentaire : Réimpression du bloc programme concerné FC89 à jour

Les bits nécessaires à cette modification (M0.0 et M0.1) sont déjà créés dans le programme actuel et seront utilisé uniquement en lecture .

Tests proposés :

S'assurer :

- Que la sauvegarde du programme soit réalisée avant la modification.
- Que les valeurs affichées correspondent à la réalité.
- Que la sauvegarde du programme soit réalisée après la modification.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 10 octobre 2008

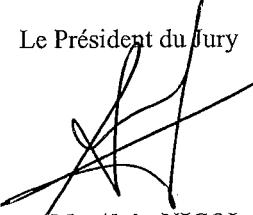
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIEprésenté par **Siham EL HAIMER**Sujet :**LA MAÎTRISE DES CHANGEMENTS DANS UN SITE DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE**Jury :

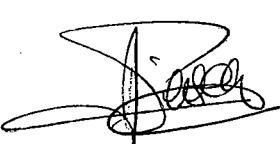
Président : M. Alain Nicolas, Professeur

Juges : Mme Agnès Pierson, Pharmacien Responsable
Mme Michèle Labrude, pharmacien

Vu,

Nancy, le 15/09/2008

Le Président du Jury

M. Alain NICOLAS,
 Professeur

Le Directeur de Thèse

Mme Agnès PIERSON,
 Pharmacien

Vu et approuvé,

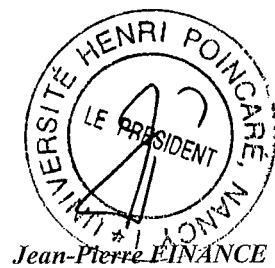
Nancy, le 15.09.08

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Vu,

Nancy, le 18-9-08

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,



N° d'enregistrement :

3103

TITRE

LA MAÎTRISE DES CHANGEMENTS DANS UN SITE DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE

Thèse soutenue le 10 octobre 2008

Par Siham EL HAIMER

RESUME :

Tout établissement développant, fabriquant, contrôlant, distribuant et/ou exploitant des produits de santé doit conduire ses changements en garantissant le maintien voire l'amélioration de la qualité de ses procédés et de ses produits. Ceci implique la mise en place d'un système de gestion documenté s'appuyant sur une méthodologie reconnue et approuvée à tous les niveaux de l'entreprise. C'est ce qu'on appelle la « Maîtrise des Changements ».

La mise en place d'un système de « Maîtrise des Changements » requiert rigueur et méthode. Il doit mettre en œuvre des outils et des méthodes adaptés à la réalité quotidienne du fonctionnement d'un site de production pharmaceutique.

MOTS CLES : CHANGEMENT – MODIFICATION – MAÎTRISE DES CHANGEMENTS – CHANGE CONTROL

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme Agnès PIERSON	Laboratoire ASTRAZENECA à Reims	<input checked="" type="checkbox"/> Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème

Thèmes 1 – Sciences fondamentales
 3 – Médicament
 5 - Biologie

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