

Stage de fin d'études

Amélioration du processus réglementaire de la libération des produits pharmaceutiques

Mémoire d'Intelligence Méthodologique, Master 2 QPO

Lien vers le document web : www.utc.fr/master-qualite, puis "Travaux" "Qualité-
Management", réf n°442, juin 2017

Tuteur en entreprise: Nawfel Miladi

Tuteur UTC: Alain Donadey

Juin 2018

Wiame Lamkadem

Master 2 QUALITE ET PERFORMANCES DANS LES ORGANISATIONS, 2017/2018

RESUME

Ce mémoire d'intelligence méthodologique décrit le sujet de mon stage de fin d'études effectué en industrie pharmaceutique.

L'objectif du stage était de proposer et mettre en place un outil évolutif d'aide afin de garantir l'efficacité du processus de statut réglementaire des variations qui concernent les produits enregistrés dans différents pays, cela dans le cadre du processus de libération de lot de principe actif.

Une base de données initiale a été déjà établie qui contient les données brutes extraites des différents systèmes d'information.

Le résultat fournit consiste en un outil permettant de connaître le statut réglementaire de chaque variation à travers recherches personnalisées dans un temps court.

ABSTRACT

This methodological intelligence memory describes the purpose of my internship graduation performed in a pharmaceutical company.

The aim of the internship was to propose and implement a scalable tool to ensure the efficiency of the variation regulatory status process that affect products registered in different countries in the context of the batch release process.

An initial database has already been established which contains the raw data extracted from the different information systems.

The result of this work consists of a tool which provide the regulatory status of each variation through personalized searches in a short time.

Plan

Contents

I.	Industrie pharmaceutique et réglementation.....	8
1.	L'industrie pharmaceutique, secteur stratégique	8
1.1.	Le marché pharmaceutique mondial[2].....	8
1.2.	Classification des grandes entreprises pharmaceutiques en 2016.....	9
1.3.	Les types d'entreprises pharmaceutiques	9
2.	Cycle de vie d'un produit.....	9
2.1.	Produit biotechnologique	9
2.2.	Cycle de vie d'un médicament	10
3.	Industrie pharmaceutique, cadre réglementaire	10
3.1.	Rôle de la réglementation dans l'industrie pharmaceutique	10
3.2.	L'importance des Bonnes pratiques de fabrication dans le milieu pharmaceutique.....	11
3.3.	Pharmacopées.....	12
3.4.	Demande de mise sur le marché.....	13
3.5.	Compliance post autorisation	14
3.6.	Inspection réglementaire	14
3.7.	Dossier de variation	14
II.	Mise en place d'un outil des statuts réglementaires des variations	14
1.	Contexte du projet	14
1.1.	Processus de libération des lots	14
1.2.	Problématique	15
1.3.	QQOQCP	16
2.	Approche développée	16
3.	Struture de l'outil.....	18
4.	Validation de l'outil.....	18
III.	Résultats	20
1.	Outil de statut réglementaire.....	20
2.	Protocole de validation	23
3.	Instruction de travail.....	23
	Conclusion.....	24
	Bibliographie	25

Remerciements

Je tiens à remercier mon tuteur, Nawfel Miladi pour son accompagnement tout au long de mon stage, sa pédagogie et les discussions très enrichissantes.

Je remercie également toute l'équipe du QA Regulatory Compliance, Nicolas, Mélanie, pour leur très bel accueil d'une part, le partage de connaissance, et leur bonne humeur quotidienne,

Merci aussi à tous les membres du site avec lesquels j'ai pu interagir dans le cadre de ce projet : le département d'assurance qualité, l'équipe de production, ...

Enfin, je remercie mon responsable de Master, Mr Gilbert Farges pour m'avoir donné l'opportunité d'intégrer le master Qualité QPO en 2ⁱe année, me permettant ainsi d'obtenir ce stage répondant à mes objectifs professionnels.

Glossaire[1]

Société pharmaceutique : toute entreprise qui développe, fabrique et commercialise des produits à vocation thérapeutique.

Réglementation pharmaceutique : un ensemble de règlements rédigés par des autorités compétentes afin de cadrer l'activité de fabrication des médicaments

Autorisation de mise sur le marché : c'est l'accord donné par une autorité de la santé à un fabricant de produit pharmaceutique et qui autorise la commercialisation du produit

Substance active : désigne la partie du médicament qui possède l'effet thérapeutique.

Lot : Une quantité définie de matière première, de matériau d'emballage ou de produit traité en un seul processus

Sigles

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

FDA : Food & Drug Administration

USA : United States of America

EU : European Union

CFR : Code of Federal Regulation

CTD : Common Technical Document

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CCP : Change Control Proposal

GAMP: Good Automated Manufacturing Practices

URS : User Requirements Specification

FRS : Functional Requirements Specification

Table des figures

Figure 1: Le marché pharmaceutique par zone géographique en 2016[2].8	8
Figure 2 : Classification des entreprises par chiffre d'affaires en 2016[2]..9	9
Figure 3 : Cycle de vie d'un médicament [Source : Auteur]	10
Figure 4 : Mission des autorités de la santé [Source : Auteur]	11
Figure 5 : Objectifs des BPF [Source : Auteur].....	12
Figure 6 : Dossier d'AMM [Source : Auteur]	13
Figure 7 : QQQQCP du projet [Source : Auteur].....	16
Figure 8 : Cycle de fonctionnement de l'outil proposé [Source : Auteur].	17
Figure 9 : Sources de données de base de l'outil [Source : Auteur]	17
Figure 10 : Interface Excel [Source : Auteur]	17
Figure 11 : Page de recherché [Source : Auteur]	21
Figure 12 : Matrice de données [Source : Auteur]	22
Figure 13 : Résultat de recherche [Source : Auteur].....	22
Figure 14 : Déclaration finale [Source : Auteur].....	23

Introduction

L'industrie pharmaceutique est un acteur principal de la santé en raison de son rôle dans la recherche et développement des solutions thérapeutiques répondant ainsi aux besoins de la santé publique.

L'activité pharmaceutique est réglementée dans le but de garantir un niveau élevé de la sécurité des patients.

Dans ce contexte, la mise sur le marché d'un nouveau médicament, nécessite une autorisation de mise sur le marché. Cette autorisation est octroyée par l'autorité de la santé du pays où le fabricant souhaite commercialiser son produit après une évaluation profonde de la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit.

Or, au cours de cycle de vie du produit, des changements, des déviations peuvent survenir nécessitant d'apporter des modifications au processus de fabrication, des équipements, de la notice, etc...le fabricant dans ce cas-là est tenu d'évaluer l'impact et d'informer les autorités de la santé concernées.

Toutes les modifications sont analysées et évaluées par les autorités de la santé afin de quantifier l'impact sur la sécurité des patients. A l'issue de cette évaluation, l'autorité de la santé informe le fabricant si le changement a été approuvé ou non.

Le fabricant se base sur ces informations pour établir les restrictions applicables sur le produit lors de la libération de lots dans ce pays.

Ce travail décrit donc une approche qui décrit la création d'un outil aidant le service réglementaire à améliorer le processus de libération des lots, en se basant sur le statut réglementaire donnée par l'autorité de la santé.

I. Industrie pharmaceutique et réglementation

1. L'industrie pharmaceutique, secteur stratégique

L'industrie du médicament est l'un des secteurs économiques qui participe au redressement économique, social et industriel, en offrant des emplois et des services de la santé.

1.1. Le marché pharmaceutique mondial[2]

En 2016, le marché mondial du médicament est évalué à environ 941 milliards de dollars de chiffre d'affaires (environ 882 milliards d'euros), en croissance de 3% par rapport à 2015.

Le marché américain (Etats-Unis) reste le plus important, avec 47 % du marché mondial, loin devant les principaux marchés européens (Allemagne, France, Italie, Royaume-Uni et Espagne), qui réalisent 15,4% de parts de marché, le Japon (8,4%) et les pays émergents (Chine et Brésil), 10,1%.

La France demeure, en 2016, le deuxième marché européen derrière l'Allemagne. Toutefois, elle voit sa part de marché reculer de 2,2 points en dix ans.

Une étude QuintilesIMS, publiée en décembre 2016, confirme cette tendance : la France perdrait deux places à l'horizon 2021, se faisant dépasser par l'Italie et l'Angleterre (Outlook for Global Medicines Through 2021).

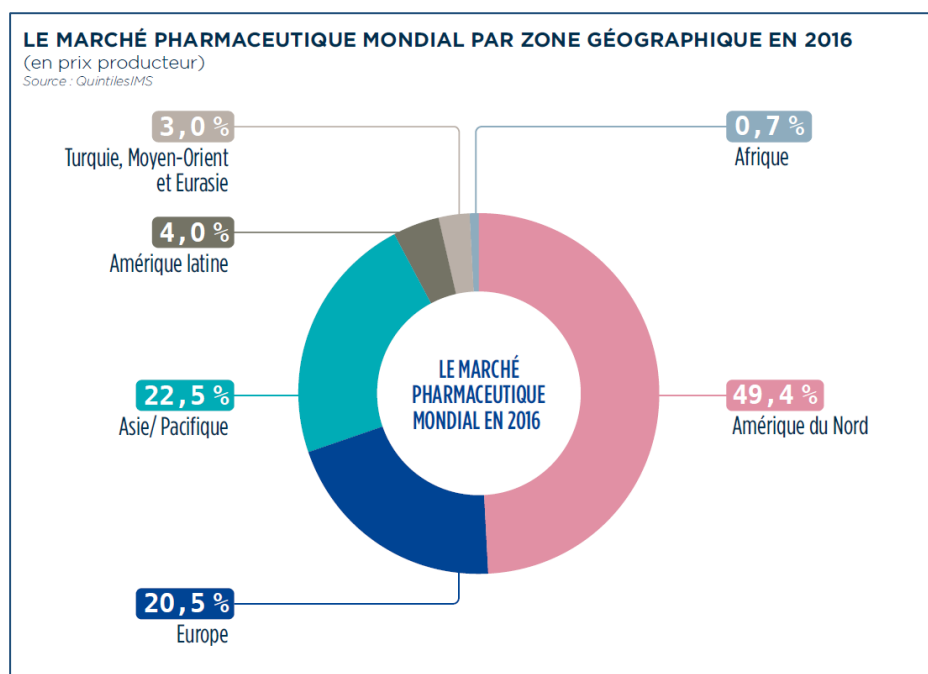


Figure 1: Le marché pharmaceutique par zone géographique en 2016[2]

1.2. Classification des grandes entreprises pharmaceutiques en 2016

		Chiffre d'affaires PFHT* (en Md\$)	Part de marché
1	NOVARTIS (Suisse)	52	5,5%
2	PFIZER (Etats-Unis)	50	5,3%
3	SANOFI (France)	45	4,8%
4	JOHNSON & JOHNSON (Etats-Unis)	41	4,4%
5	GILEAD SCIENCES (Etats-Unis)	41	4,4%
6	MERCK & CO (Etats-Unis)	40	4,2%
7	ROCHE (Suisse)	39	4,1%
8	GLAXOSMITHKLINE (Royaume-Uni)	36	3,8%
9	ABBVIE (Etats-Unis)	30	3,2%
10	ASTRAZENECA (Royaume-Uni)	30	3,2%

Figure 2 : Classification des entreprises par chiffre d'affaires en 2016[2]

1.3. Les types d'entreprises pharmaceutiques

Le secteur pharmaceutique se divise en trois grands types :

- Société pharmaceutique innovatrice :

Ces sociétés opèrent principalement dans la recherche fondamentale et clinique, les activités de synthèse chimique, et le développement de produits.

- Société pharmaceutique générique :

Ces entreprises développent et fabriquent des médicaments génériques à pour les brevets qui sont arrivés à terme.

- Société pharmaceutique spécialisées en biotechnologie :

Ces entreprises sont spécialisées dans la recherche et découverte des nouvelles solutions thérapeutiques fabriquées à base d'une source biologique.

2. Cycle de vie d'un produit

2.1. Produit biotechnologique

Un produit de biotechnologie est un médicament dont la substance active est fabriquée à partir d'une source biologique. Des micro-organismes d'origine humaine ou animale.

2.2. Cycle de vie d'un médicament

Un médicament, avant d'être mis sur le marché passe par plusieurs étapes :

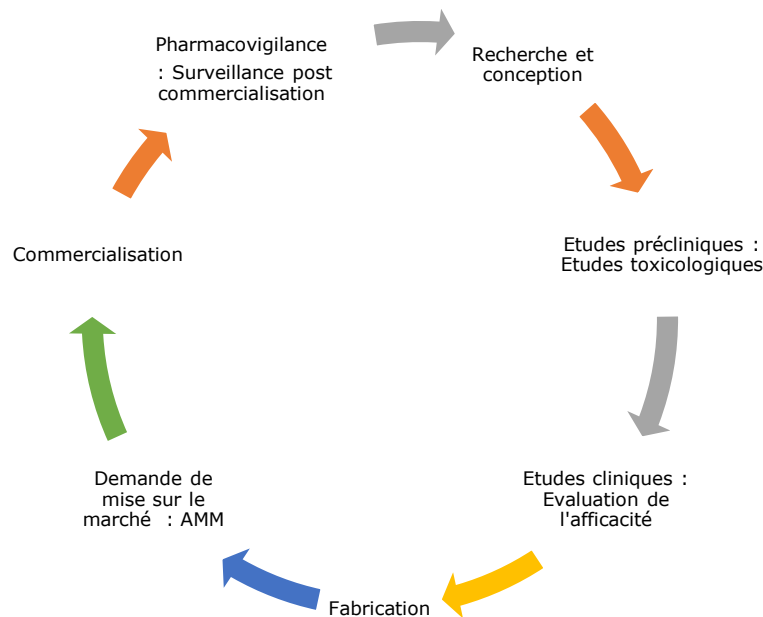


Figure 3 : Cycle de vie d'un médicament [Source : Auteur]

3. Industrie pharmaceutique, cadre réglementaire

En général, les entreprises du médicament exercent leurs activités dans un cadre réglementé, défini par le code de la santé publique.

Cette réglementation permet de cadrer la recherche et l'innovation au niveau de la conception, d'une part, et assurer les consommateurs des dommages qui peuvent être causés par un médicament d'autre part.

Dans ce sens, toutes les activités qui concernent la fabrication, l'exportation et l'importation des médicaments ne peuvent pas être réalisées qu'après l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché.

3.1. Rôle de la réglementation dans l'industrie pharmaceutique

La réglementation pharmaceutique regroupe plusieurs activités dans le but de protéger la santé publique. Dans ce cadre les autorités réglementaires sont en perpétuelles interactions avec les fabricants, les importateurs, les vendeurs, etc...afin d'assurer la visibilité des processus de développement, de fabrication et de vente des médicaments.

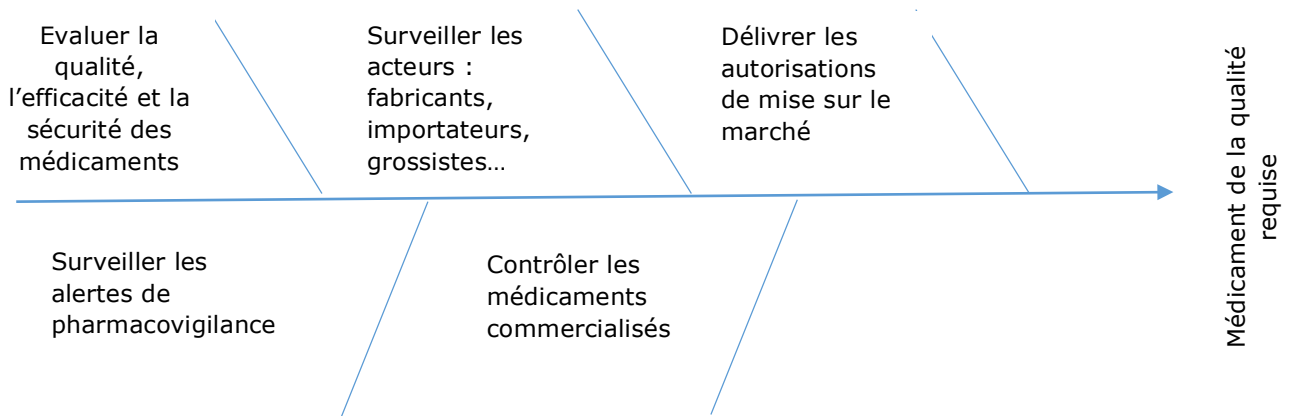


Figure 4 : Mission des autorités de la santé [Source : Auteur]

3.2. L'importance des Bonnes pratiques de fabrication dans le milieu pharmaceutique

L'OMS définit les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) comme « un des éléments de l'assurance de la qualité, garantissant que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché ».

Ils regroupent un ensemble de recommandations pour maîtriser la qualité des médicaments, celle qui a été défini dans l'autorisation de mise sur le marché.

Les règles BPF ont été développées pour la première fois aux États-Unis d'Amérique (USA) au début des années 60. La raison principale pour laquelle le cadre juridique des réglementations BPF a été établi est liée au fait que des scandales récurrents dans le secteur manufacturier affectent la santé des utilisateurs de produits pharmaceutiques et des patients. Par la création et la mise en œuvre des règles BPF, les sociétés pharmaceutiques fabriquant des médicaments devraient être en mesure de fournir des médicaments fiables et sûrs sur le marché, indépendamment de la formation et de l'expérience professionnelle de leurs employés.

Les BPF garantissent que les médicaments sont fabriqués et contrôlés selon les exigences réglementaires et les spécificités liées à l'autorisation de mise sur le marché.

Les BPF constituent une base aidant les autorités de la santé à vérifier que les produits sont fabriqués suivant les exigences réglementaires afin de préserver la santé et la sécurité des patients.

Les bonnes pratiques de fabrication sont décrites dans plusieurs référentiels tels que :

En Europe:

Eudralex: "The rules governing Medicinal Products in the EU vol 4 - EU guidelines to GMP Medicinal Products for Human and Veterinary Use"[3].

Aux Etats unis :

21 CFR: 21 CFR part 211 (Food and Drug Administration)[4].

ICH:

L'ICH, international Council of harmonisation présente le module Q7" Bonne pratiques de fabrication qui harmonise les BPF des trois pays organisateurs : le japon, l'Europe et l'USA)[5].

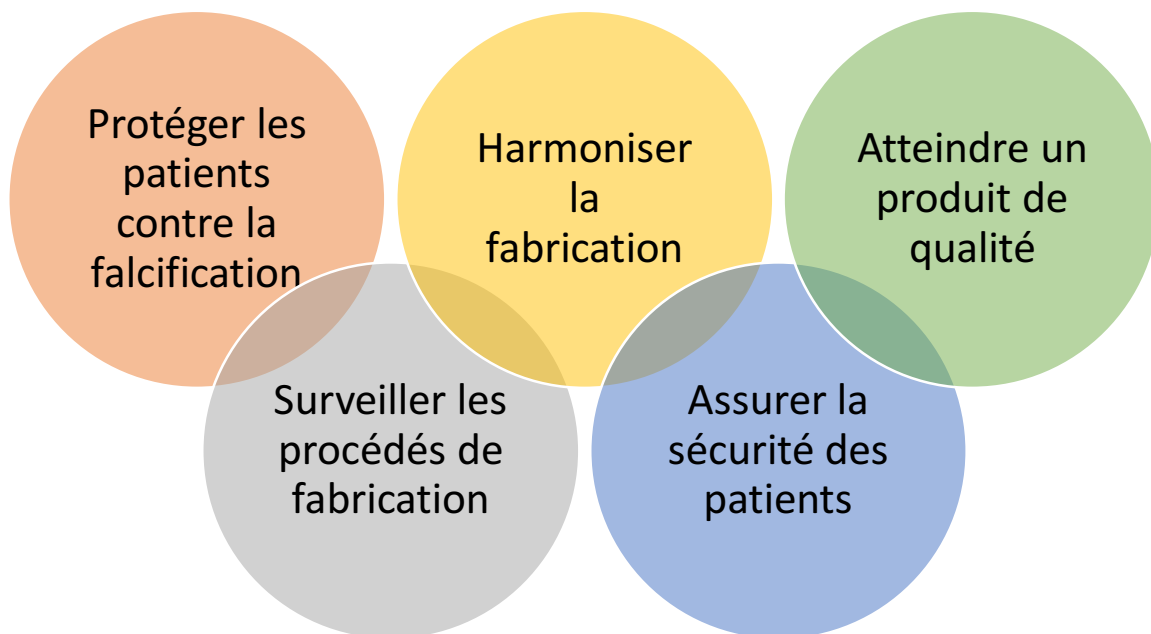


Figure 5 : Objectifs des BPF [Source : Auteur]

3.3. Pharmacopées [6]

La Pharmacopée est un ouvrage réglementaire destiné aux professionnels de santé qui définit :

Les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (à usage humain et vétérinaire) voire leur contenant,

Les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer leur contrôle.

L'ensemble des critères permettant d'assurer un contrôle de la qualité optimale est regroupé et publié sous forme de monographies.

Ces textes font autorité pour toute substance ou formule figurant dans la pharmacopée : ils constituent un référentiel opposable régulièrement mis à jour.

3.4. Demande d'autorisation de mise sur le marché

Lorsqu'une entreprise souhaite commercialiser un médicament, elle doit d'abord soumettre un dossier auprès des autorités compétentes. Ce dossier est rédigé sous un format standard : le format CTD.

Ce dossier contient une documentation détaillée sur le processus de développement et de fabrication du médicament, il doit démontrer également la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament.

Une fois obtenue, le fabricant a le droit de mettre sur le marché le médicament.

Une fois commercialisé, le produit reste sous surveillance, et peut être retiré du marché en cas de présence de risque pour le patient.

Les procédures de l'autorisation de mise sur le marché

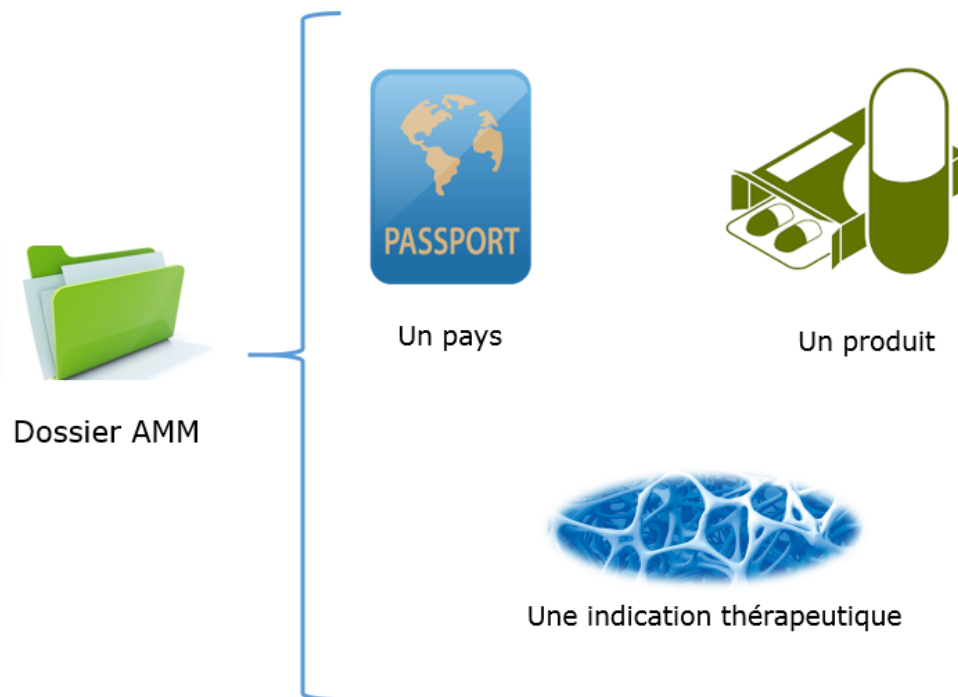


Figure 6 : Dossier d'AMM [Source : Auteur]

L'AMM est accompagnée de [7] :

- du (RCP)
- de la notice pour le patient

3.5. Compliance post autorisation

Les détenteurs d'une autorisation de mise sur le marché, les fabricants et les distributeurs sont tenus de veiller à respecter toutes les normes pertinentes définies dans la législation et les lignes directrices de l'Union européenne (UE)[8].

3.6. Inspection réglementaire

L'inspection permet d'établir un degré de confiance dans la qualité des pratiques, de la qualité et de la sécurité des produits de santé et de la sécurité des patients.

Elle s'inscrit dans une démarche visant notamment à l'amélioration continue au regard notamment de l'évolution des techniques et plus globalement l'évaluation du rapport bénéfice/ risque établi à l'issue de l'inspection effectuée.

L'inspection peut être à l'origine du déclenchement de suites administratives, pénales ou ordinales[9].

3.7. Dossier de variation

Un dossier de variation reprend les modifications que le fabricant veut apporter au dossier de mise sur le marché initialement soumis aux autorités de la santé.

Les modifications peuvent être d'importance mineure ou majeure. Ils existent différents types de variations, selon le pays où le produit est commercialisé.

En Europe, les variations se divisent en trois grands catégories[10]:

- Variations mineures de type IA
- Variations mineures de type IIB
- Variations majeure de type II

II. Mise en place d'un outil des statuts réglementaires des variations

1. Contexte du projet

1.1. Processus de libération des lots

Au cours de la commercialisation du produit, le fabricant peut apporter plusieurs modifications au produit, dans ce cas il est tenu d'informer les autorités de santé dans le pays où il a déjà obtenu une autorisation de mise sur le marché.

Les types de variations diffèrent selon la réglementation du pays, Cependant le type de variation est choisi selon une évaluation réglementaire précise.

Si la variation est mineure, le fabricant peut effectuer le changement et indiquer cela dans le rapport annuel qu'il soumet aux autorités de la santé.

Si la variation est majeure, le fabricant doit attendre l'approbation de l'autorité de la santé avant d'effectuer le changement.

Pour libérer un lot de substance active, il faut s'assurer que tous les changements qui ont été faits au niveau du processus et impactant le lot ont été bien approuvés dans les différents pays où le médicament est commercialisé.

Pour cela le responsable s'appuie essentiellement sur l'information disponible dans les systèmes d'informations, et l'extraction et le traitement de ces données nécessitent un temps non négligeable.

De plus, à chaque libération de lot, le responsable qualité doit effectuer une déclaration pour les différentes variations qui signifie qu'elles ont bien été approuvées dans les pays en question.

L'entreprise dispose de plusieurs sources d'informations, les lettres d'approbation des autorités de la santé, le statut renseigné par les affiliés dans le système d'information du statut réglementaire ou encore le statut des variations dans le système traçant le statut des variations.

1.2. Problématique

Dans ce contexte, la problématique souvent posée est comment trouver le statut réglementaire des variations qui concernent notre produit dans un temps court et avec des recherches personnalisées.

1.3. QQQQCP

Afin de mieux décrire le contexte de ce projet, un QQQQCP a été établi :

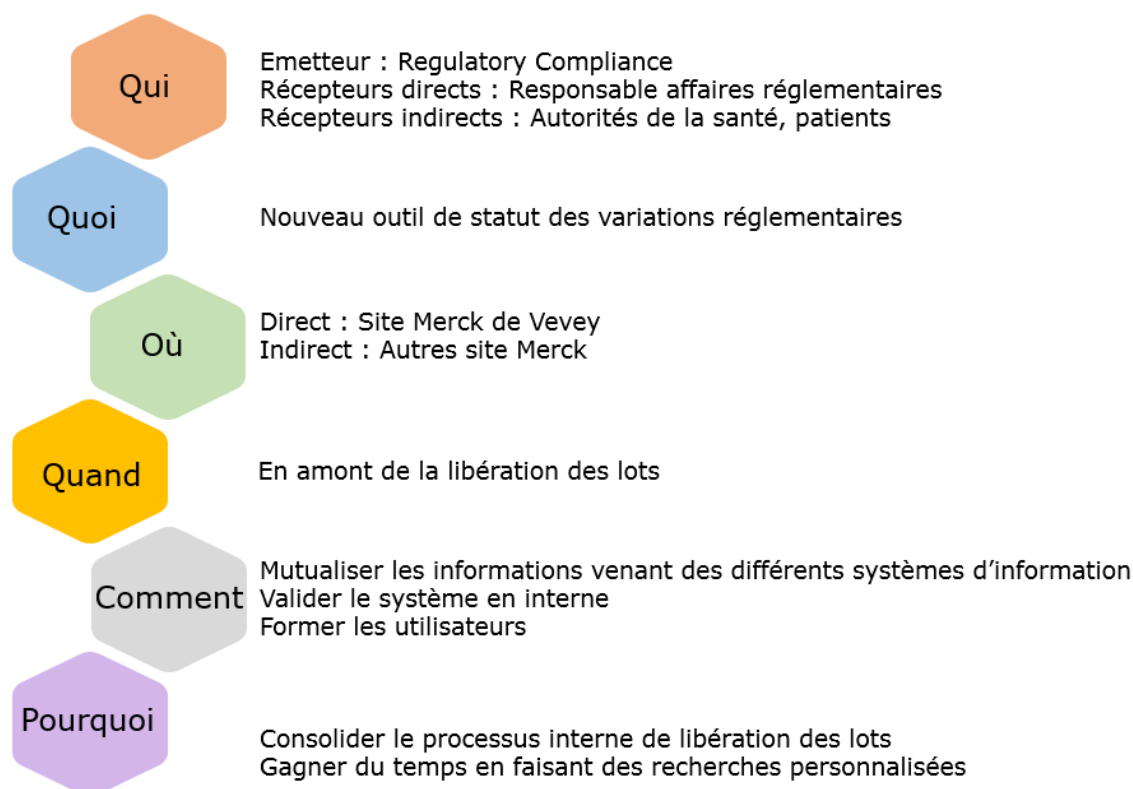


Figure 7 : QQQQCP du projet [Source : Auteur]

2. Approche développée

Etant donné que l'information disponible dans les systèmes d'informations est brute, Cela nécessite un traitement important par le responsable afin de connaître le statut des variations et faire sa déclaration.

Afin d'améliorer ce processus de recherche d'information réglementaire, une méthode de mutualisation de l'information a été adoptée, pour élaborer un outil qui regroupe et mutualise les différentes sources d'informations afin de pouvoir récupérer un statut réglementaire clair dans un temps court.

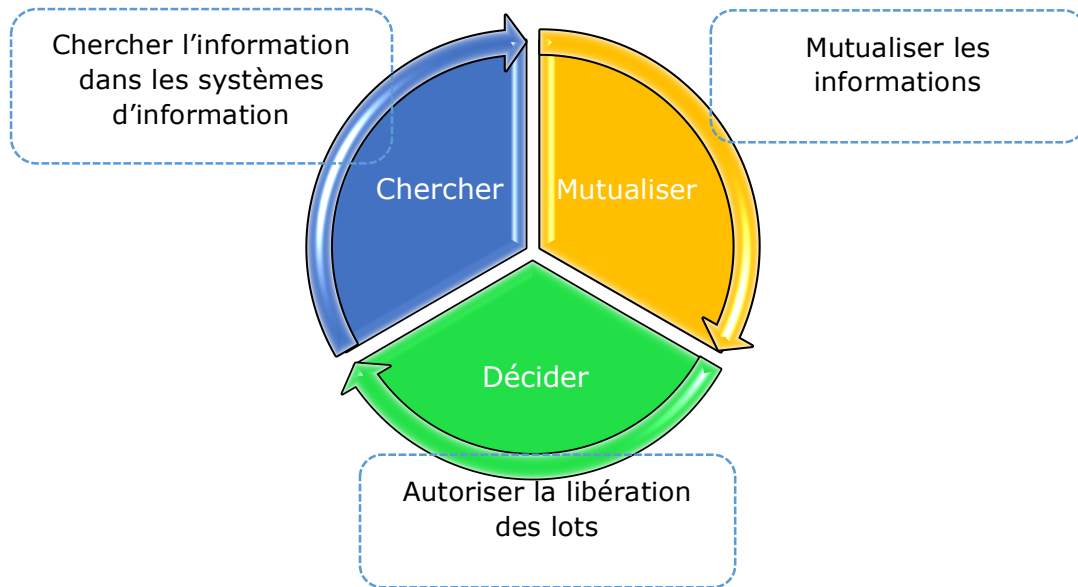


Figure 8 : Cycle de fonctionnement de l'outil proposé [Source : Auteur]

➤ Mutualisation de l'information :

Le schéma suivant représente les informations disponibles Dans chaque système qui concernent les dossiers de variations

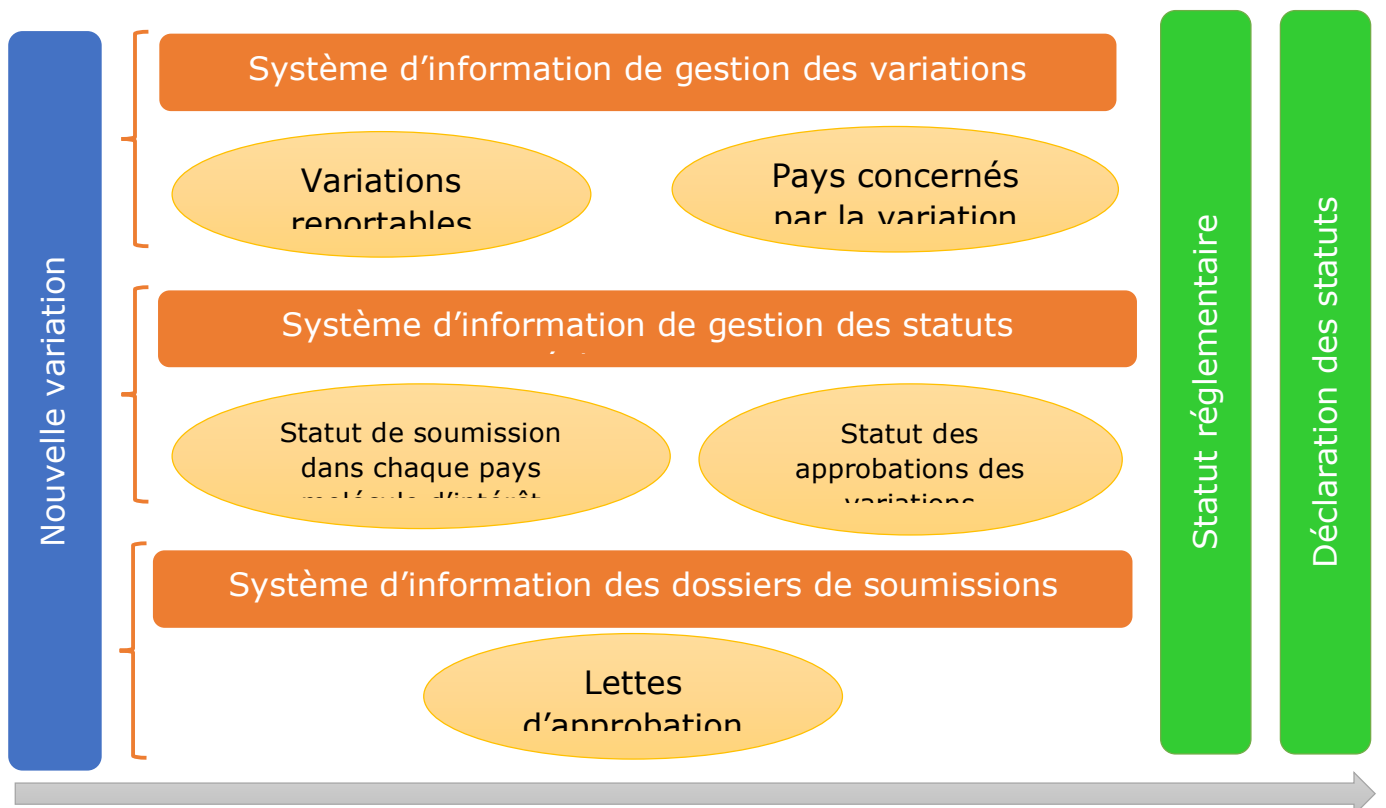


Figure 9 : Sources de données de base de l'outil [Source : Auteur]

3. Structure de l'outil :

Le fichier « Regulatory status tool » est composé de 5 onglets suivants :

- ✓ **Menu** : cet onglet constitue la première interface avec l'utilisateur. Il permet de naviguer dans l'onglet souhaité en cliquant sur son nom.
- ✓ **Regulatory status** : c'est l'onglet qui contient les différentes fonctionnalités de recherche. Il permet d'afficher les différentes recherches effectuées par l'utilisateur.

Il est composé de 6 macros :

- Regulatory status pour un seul pays et un seul CCP
 - CCP approved / country
 - Approved countries / CCP
 - Approved countries / Many CCP
 - Reset
 - Status update
-
- ✓ **Matrice** : cet onglet permet de représenter le statut des variations en fonction des pays et des numéros de CCP.
 - ✓ **Résultat** : Cet onglet permet de récupérer les pays qui sont approuvés en commun pour des variations spécifiques.
 - ✓ **Instruction** : Cet onglet explique comment utiliser le fichier.

4. Validation de l'outil

Avant toute utilisation d'un fichier Excel en milieu pharmaceutique, la validation par une équipe qualifiée est indispensable. Et cela consiste en :

- ✓ **Détermination de la complexité du système** :

L'évaluation de complexité du système était la première étape de validation.

Elle permet d'évaluer le niveau de complexité du système et de déterminer l'effort de validation associé.

La validation se fait selon le GAMP 5.

Pour notre fichier Excel : la catégorie 5 a été retenue, pour les raisons suivantes :

- Logiciel personnalisé et codé en Macro afin de répondre aux besoins du business

- ✓ **URS** : est un document qui décrit les spécifications d'un système demandés par le client.

Chaque besoin a été identifié par :

- Un identifiant unique
- Une description
- Références au requis réglementaire (si applicable)

Les référentiels qu'ont été utilisés sont : les standards de l'entreprise, le 21 CFR part 11 pour les exigences réglementaires des enregistrements électroniques.

- ✓ **FRS** : est un document qui décrit comment le système va opérer pour répondre aux URS.

Chaque fonction a été structurée de la façon suivante :

- Un identifiant unique
- Une description des fonctions

- ✓ **Evaluation de la complexité du système** : un formulaire est donnée par l'entreprise qui permet d'évaluer la complexité du système, et cela consiste à évaluer son impact sur la libération des lots, l'applicabilité du 21 CFR part 11, ainsi que la complexité du point de vue GAMP5.

- ✓ **Matrice de traçabilité : Joindre en annexe la matrice de traçabilité**

La Matrice de Traçabilité permet de démontrer que toutes les spécifications ont été testées au moins une fois. Elle assure le lien entre :

- Les Spécifications des Besoins utilisateur et les spécifications fonctionnelles
- Les Spécifications Fonctionnelles et les Spécifications de Design

La matrice de traçabilité trace les différents risques associés aux spécifications.

La matrice de traçabilité évolue durant toute la durée d'un projet et doit donc être mise à jour et avoir une version incrémentée.

- ✓ **Analyse de risque** :

L'analyse des risques qualité, basée sur les spécifications (URS et FS), permet de déterminer :

- les tests minimum nécessaires devant être effectués pour la validation d'un système.
- les actions de réduction de risque devant être mises en place pour la validation d'un système

Ceci permet donc d'évaluer les impacts d'un dysfonctionnement du système et de couvrir ces risques par des tests ou des mesures opérationnelles adéquates.

Les points suivants ont été considérés dans l'analyse de risque de notre fichier Excel :

- Saisie de données (données critiques / données GMP)
- Intégrité des données
- Sécurité des données
- Perte de traçabilité et besoin d'audit trail (revue de l'audit trail)
- Calculs erronés
- Problème technique et Business Continuity
- Accès au système et aux données
- Formation

III. Résultats

1. Outil de statut réglementaire

✓ **Onglet menu :**

Cet onglet permet à l'utilisateur de naviguer dans le système en cliquant sur l'icône de l'onglet souhaité.

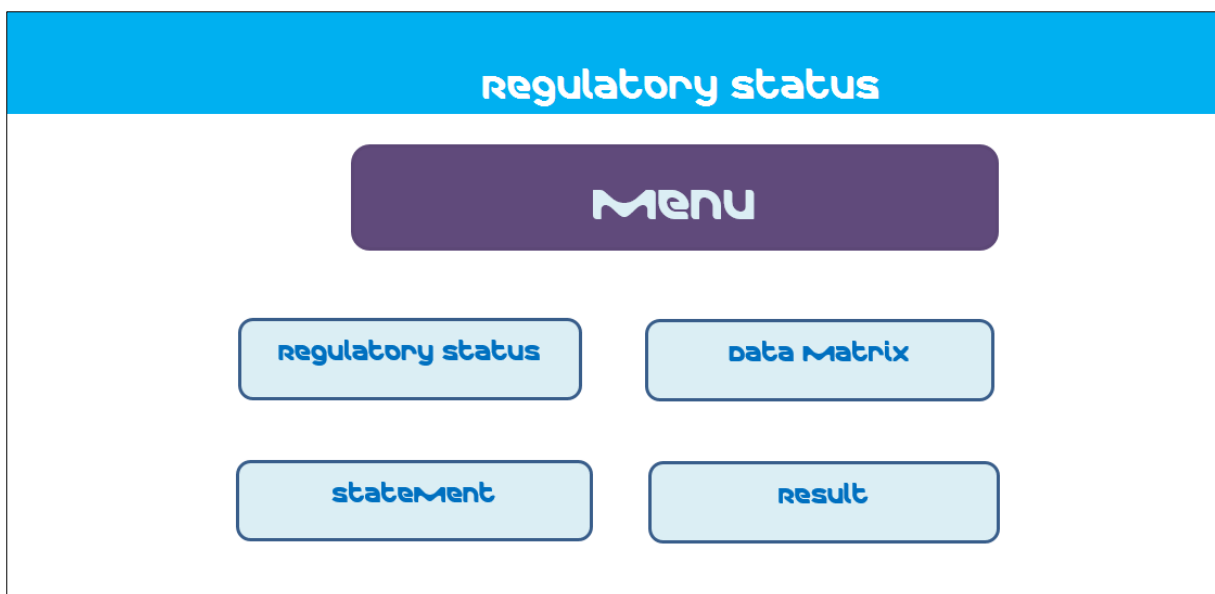


Figure 8 : Interface Excel [Source : Auteur]

✓ Onglet Statut réglementaire :

Cet onglet contient les macros qui permettent à l'utilisateur de faire des recherches personnalisées.

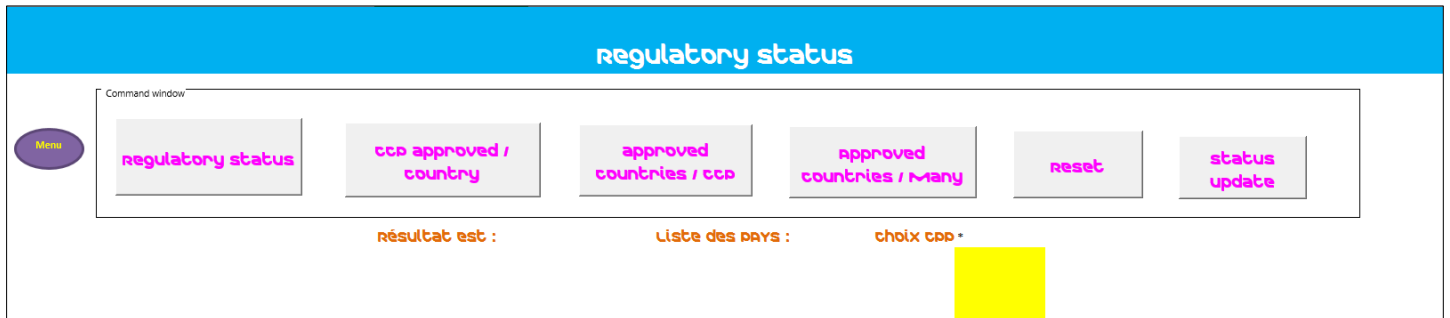


Figure 11 : Page de recherche [Source : Auteur]

○ Macro 1 : Statut réglementaire rapide

Cette Macro permet à l'utilisateur de connaître le statut réglementaire d'une variation dans un pays spécifique.

○ Macro 2 : Statut réglementaire des variations

Cette macro permet à l'utilisateur de connaître toutes les variations qui ont été approuvées par un pays.

○ Macro 3 : Pays ayant approuvé une variation

Cette macro donne tous les pays qui ont approuvé une variation spécifique

○ Macro 4 : Pays commun qu'ont approuvée plusieurs variations

Cette macro permet de donner le plus petit dénominateur en commun des pays qui ont approuvée des variations spécifiques.

✓ Onglet Matrix :

La matrice représente la base de données de l'outil réglementaire, elle permet de représenter chaque statut par un pays et une variation.

	A	B	C	D	E	F	G
1	*	4565645641	4135449652	49856313	649652451	385266	395806
2	Algeria	Approved	Approved	Not approved TBC	Approved	Approved	Approved
3	Angola	Approved	Approved	Approved	Approved	Approved	Approved
4	Argentina	Approved	Approved	Approved	Approved	Not approved TBC	Approved
5	Australia	Approved	Approved	Approved	Approved	Approved	Approved
6	Azerbaijan	Approved	Approved	Approved	Approved	Not approved TBC	Approved
7	Barbados	Cancelled	Approved	Not approved TBC	Approved	Not approved TBC	Not approved TB
8	Belarus	Approved	Approved	Approved	Approved	Not approved TBC	Approved
9	Bolivia	Approved	Not approved TBC	Not approved TBC	Approved	Not approved TBC	Approved
10	Bosnia and Herzegovina	Approved	Approved	Approved	Approved	Not approved TBC	Not approved TB
11	Brazil	Approved	Approved	Approved	Approved	Not approved TBC	Approved
12	Brunei Darussalam	Approved	Approved	Approved	Approved	Not approved TBC	Approved
13	Chile	Approved	Approved	Approved	Approved	Not approved TBC	Approved
14	China	Approved	Approved	Not approved TBC	Approved	Not approved TBC	Not approved TB
15	Colombia	Approved	Approved	Not approved TBC	Approved	Not approved TBC	Approved

Figure 9 : Matrice de données [Source : Auteur]

✓ **Onglet Result :**

Cet onglet est dédié aux résultats qui sont générés par la macro des approbations en commun.

2	Algeria	Approved	Approved	Approved	Approved	Approved	Approved	Approved	Approved	Approved
3	Angola	Approved	Approved	Approved	Approved	Approved	Approved	Approved	Approved	Approved
4	Argentina	Approved	Approved	Approved	Not appro	Approved	Approved	Approved	Approved	Approved
5	Australia	Approved	Approved	Approved	Approved	Approved	Approved	Approved	Approved	Approved
6	Azerbaijan	Approved	Approved	Approved	Not appro	Approved	Approved	Approved	Approved	Approved
7	Barbados	Cancelled	Approved	Approved	Not appro	Not appro	Not appro	Not appro	Not appro	Not approved TBC
8	Belarus	Approved	Approved	Approved	Not appro	Approved	Approved	Approved	Approved	Approved
9	Bolivia	Approved	Not appro	Approved	Not appro	Approved	Approved	Approved	Not appro	Approved
10	Bosnia and	Approved	Approved	Approved	Not appro	Not appro	Not appro	Not appro	Approved	Not approved TBC
11	Brazil	Approved	Approved	Approved	Not appro	Approved	Approved	Approved	Approved	Approved
12	Brunei Dar	Approved	Approved	Approved	Not appro	Approved	Approved	Approved	Approved	Approved
13	Chile	Approved	Approved	Approved	Not appro	Approved	Approved	Approved	Approved	Approved
14	China	Approved	Approved	Approved	Not appro	Approved	Approved	Approved	Approved	Approved
15	Colombia	Approved	Approved	Approved	Not appro	Approved	Approved	Approved	Approved	Approved
16	Costa Rica	Approved	Approved	Approved	Not appro	Approved	Approved	Approved	Approved	Approved
17	Dominican	Approved	Not appro	Approved	Not appro	Not appro	Approved	Approved	Approved	Approved
18	Ecuador	Approved	Approved	Approved	Not appro	Approved	Approved	Approved	Approved	Approved
19	Egypt	Approved	Approved	Approved	Not appro	Approved	Approved	Approved	Approved	Approved
20	El Salvado	Approved	Not appro	Approved	Not appro	Approved	Approved	Approved	Approved	Approved
21	European	Approved	Approved	Approved	Approved	Approved	Approved	Approved	Approved	Approved
22	Georgia	Approved	Approved	Approved	Not appro	Approved	Approved	Approved	Approved	Approved
23	Guatemala	Approved	Not appro	Approved	Not appro	Approved	Approved	Approved	Approved	Approved
24	Gulf Coop	Approved	Approved	Approved	Not appro	Approved	Not appro	Not appro	Approved	Approved
25	Honduras	Approved	Not appro	Approved	Not appro	Approved	Approved	Approved	Approved	Approved
26	Hong Kong	Approved	Approved	Approved	Not appro	Approved	Approved	Approved	Approved	Approved

Figure 10 : Résultat de recherche [Source : Auteur]

✓ **Onglet Statement :**

Cet onglet concerne la déclaration finale que le responsable affaires réglementaire délivre au service libération des lots et qui donne l'information qui concerne les pays où le fabricant est autorisé à libérer son produit fini.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	
1	TO WHOM IT MAY CONCERN																		
2																			
3																			
4	Object: Product Concentrated Bulk – Regulatory status																		
5																			
6	We, XXXXXX. Succursale de xxxxxx, located at xxxxxxxx, hereby declare that according to the information provided by the Regulatory Information Management System on 23.01.2018, the																		
7	variation dossiers corresponding to the change controls “xxxxx - Scale-up from xxxxxL (suite 2) scale to xxxL (suite 4) at MS-Vevey” and “xxxxx- Removal of animal free claim of Millistak																		
8	POD filters” are approved in the following countries:																		
9																			
10																			
11			Algeria			Belarus				Kenya									
12			Angola			Bolivia				Korea, Republic Of									
13			Australia			Bosnia and Herzegovina				Kosovo									
14			European Union			Brazil				Kuwait									
15			New Zealand			Brunei Darussalam				Kyrgyzstan									
16						Chile				Lebanon									
17																			
18																			
19																			

Figure 11 : Déclaration finale [Source : Auteur]

2. Protocole de validation

Le protocole de test consiste en en une librairie de test rédigée et exécutée en collaboration avec l'équipe validation et qualification pour s'assurer que l'outil est prêt à être utilisé pour des fins de libération des lots.

3. Instruction de travail

Une instruction de travail a été rédigée afin d'expliquer le mode d'utilisation de l'outil.

Voir Annexe III.

Conclusion

Le processus de libération des lots représente une étape critique de commercialisation des produits. Ce processus est cadré par la réglementation afin d'assurer la conformité des produits libérés avec le contenu de l'autorisation de mise sur le marché.

La mise en place de cet outil d'amélioration résulte d'une identification des inefficacités, concernant les activités de service affaires réglementaires.

Une estimation de temps consacré au traitement des informations a été importante, ce qui a permis de réfléchir à développer un outil efficient et évolutif.

A travers ce mémoire, nous avons abordé la méthodologie adoptée pour réaliser cet outil, le processus de validation ainsi que l'instruction de travail qui a été réalisé.

Une formation a été dispensée aux utilisateurs pour mieux maîtriser l'utilisation de l'outil et comprendre en quoi cela va améliorer le processus de libération.

Bibliographie

- [1] « Commission européenne-Eudralx-Glossary ».
- [2] LEEM, « Bilan économique - Edition 2016 », *LEEM*, 09-janv-2016. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.leem.org/presse/bilan-economique-edition-2016>.
- [3] Commission Européenne, « EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines - European Commission », *Eudralex*, 02-juill-2011. [En ligne]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en.
- [4] FDA, « CFR - Code of Federal Regulations Title 21 », *FDA*, 04-janv-2017. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=211>.
- [5] ICH, « Quality Guidelines : ICH », déc-2000. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>.
- [6] « Qu'est-ce que la Pharmacopée ? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé », *ANSM*. [En ligne]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacopee/Qu-est-ce-que-la-Pharmacopee/%28offset%29/0>.
- [7] « L'AMM et le parcours du médicament - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé », *ANSM*. [En ligne]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/(offset)/1).
- [8] « European Medicines Agency - Post-authorisation - Compliance: post-authorisation », *EMA*. [En ligne]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001796.jsp&mid=WC0b01ac0580b95065.
- [9] « Processus et rapports d'inspection - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé », *ANSM*. [En ligne]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Activites/Processus-d-inspection/Processus-et-rapports-d-inspection/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Processus-d-inspection/Processus-et-rapports-d-inspection/(offset)/0).
- [10] « Lignes directrices relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications, au déroulement des procédures prévues aux chapitres II, II bis, III et IV du règlement (CE) no 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires et à la documentation à soumettre en vertu de ces procédures », p. 79, nov. 2008.

Annexe

Annexe I : User requirements specifications

URS

Excel file: Regulatory status tool

I. Scope:

The purpose of the "regulatory status tool" Excel file is to provide the regulatory status of the variations monitored on the site.

The file is essentially based on the information available in RIMS.

This file will be available in "Read only" for consultation and "Editable" to update or consult regulatory status.

The status of variations that were filled during the creation of the file are from trackwise and RIMS, nevertheless the update can be done only with a RIMS extraction in Excel format.

This URS defines the needs of the regulatory service, and the associated regulatory requirements.

II. State of the art

To know the regulatory status of a variation in a specific country, the user consults a RIMS extraction that gives raw and combined information for all variations and countries that relate to the selected active substance.

The time required to find out the desired variations and countries is considerable.

The purpose of the Excel tool therefore is to enable fast personalized searches.

III. Specifications details

1. Regulatory requirement

N°URS	Expectations
URS-1	Access to the file must be secure
URS-2	Access to the file must be restricted
URS-3	All tabs must be locked
URS-4	In case of development of Macro, a password is required to consult or change the code
URS-5	The file must have a unique name with incremental versions in case of a structure change.
URS-6	The path must be well defined
URS-7	The generated data must be correct
URS-8	Change history must be saved
URS-9	Users must be trained before using the file

2. Functions

URS N°	Expectations
URS-10	A menu page to locate the different tabs
URS-11	Group the statuses of variations available in a tab according to CCP number and country
URS-12	Possibility to know the status of the variation in a specific country
URS-13	Possibility to know all the variations approved in a specific country
URS-14	Possibility to know the countries that have approved a variation.
URS-15	Possibility to know the countries that are approved in common for specific variations
URS-16	Flag the approved countries for a variation on the data matrix
URS-17	Flag the approved country variations on the data matrix
URS-18	Reset to remove flags and cells where entry is possible
URS-19	Ability to update from a RIMS extraction
URS-20	Indicate the CCP input in a specific range on the Excel file

Annexe II : Functional requirements specifications

FRS

Excel file: Regulatory status tool

I. File Structure

The file "Regulatory status tool" is composed of 4 tabs:

- ✓ **Menu:** This tab is the first interface with the user. It allows to navigate in the desired tab by clicking on its name.
- ✓ **Regulatory status:** this tab contains the different search features. It allows to display the various searches carried out by the user.
It is composed of 6 macros:
 - o Regulatory status for a single country and a single CCP
 - o CCP approved / country
 - o Approved countries / CCP
 - o Approved countries / Many CCP
 - o Reset
 - o Status update
- ✓ **Matrice:** This tab is used to represent the status of variations according to countries and CCP numbers.
- ✓ **Résultat:** This tab allows you to recover the countries that are approved in common for specific variations.

N°FRS	function
FRS-1	The file is secure, a password will be required to be able to access.
FRS-2	Access to the file will be restricted, only persons who have the password can access to the file.
FRS-3	The matrix and regulatory status tabs cannot be locked, this will inhibit updating and entering CCPs.
FRS-4	The desired features are developed as macros. To avoid any modification of the macros, a password will be required to access the contents of the code.
FRS-5	The file has a unique name with no incremental versions "Project1" the incrementation of the version causes a bug in the file because the name of the file is fixed in the code.
FRS-6	The path to the file (set a desired location with Nlawfel)
FRS-8	The tests will be performed to ensure that the data generated are integral in paper or electronic format
FRS-9	A macro will allow to manage the change history
FRS-10	Training will be offered by the end of the project to use the system

N°FRS	function
FRS-11	A "menu" tab represents an interface with the user, allowing him to choose the desired tab.
FRS-12	A tab "Matrix" will be dedicated to the matrix of data that gather all the data that we have (status trackwise and RIMS). The representation is in matrix form, the first column contains the countries and the first line contains the CCP numbers. The intersection between each country and CCP gives a regulatory status.
FRS-13	A "Regulatory status" macro on the "Regulatory status" tab is used to consult the specific regulatory status of a variation and a country. Clicking on this macro opens a window allowing you to enter the desired country. Then another window opens, asking the user to enter the CCP number. The result will be displayed as a window. The result can be (Approved, Not approved, or Not approved TBC).
FRS-14	A "CCP approved / country" macro in the "Regulatory status" tab is used to know which variations are approved in a specific country. By clicking on the macro, a window opens allowing the user to enter the desired country. The result will then be displayed in tabular form below the macro.
FRS-15	An "approved countries / CCP" macro is located in the "Regulatory status" tab to find out which countries or a variation has been approved. By clicking on the macro, a window opens allowing the user to enter the CCP number. The result will then be displayed in tabular format below the macro.
FRS-16	An "approved countries / many CCP" macro in the "Regulatory status" tab is used to know which countries are approved in common for several CCPs. Before clicking on the macro, the desired CCPs must be entered in a cell range colored in yellow. By clicking on the macro, the result is displayed in the "Result" tab.
FRS-17	Once the "CCP approved / country" macro is executed, a flag will appear on the data matrix on the "matrix" tab showing the approved variations for the selected country.
FRS-18	Once the "Approved countries / CCP" macro is run, a flag will appear on the data matrix on the "matrix" tab showing countries that have approved the chosen variation.
FRS-19	A "Reset" macro in the "Regulatory status" tab allows you to: Empty all cells of the results in the "Regulatory status" tab Remove the flags on the data matrix in the "Matrix" tab
FRS-20	An update macro is proposed in the "Regulatory status" tab and allows you to update the data matrix from a RIMS extraction. For this, it is necessary to carry out a RIMS extraction, to remove the first line of the file. Save the file as "Excel-Enabled Macro".

	Open the Excel files. Click on the "Status update" macro. The update of the matrix will be done.
FRS-21	A cell range colored in yellow to indicate to the user to enter the CCP

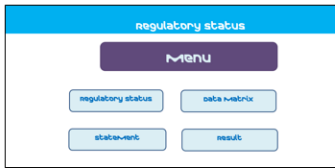
Annexe III : Working instruction

Type of document : Working Instruction	Title : Regulatory tool working instruction
--	---

Contents

- I. Scope 2
- II. Use 2
 - 1. Recherche du fichier:..... 2
 - 2. Connexion:..... 2
 - 3. L'onglet regulatory:..... 3
 - 4. L'onglet Matrix: 5
 - 5. L'onglet Result 5
 - 6. L'onglet statement..... 5

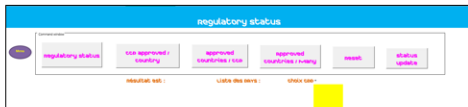
1



Pour Naviguer dans un onglet spécifique, Il suffit de cliquer sur son icone deux fois.

3. L'onglet regulatory:

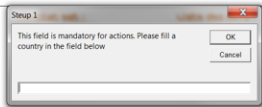
Cette interface apparaît:



Il suffit de cliquer sur la macro pour faire des recherches personnalisées.

> Macro regulatory status :

Une fois vous cliquez dessus, ce message box apparaît :



I. Scope

The purpose of the "regulatory status tool" Excel file is to provide the regulatory status of the variations monitored on the site.

The file is essentially based on the information available in RIMS.

This file will be available in "Read only" for consultation and "Editable" to update or consult regulatory status.

The status of variations that were filled during the creation of the file are from trackwise and RIMS, nevertheless the update can be done only with a RIMS extraction in Excel format.

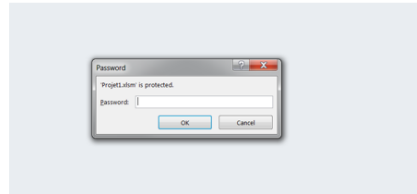
II. Use

1. Recherche du fichier:

Chercher le fichier Excel enregistrée dans le folder : X:\Regulatory\Regulatory tool

2. Connexion:

- Cliquez sur le fichier excel
- Un mot de passe vous sera demandé



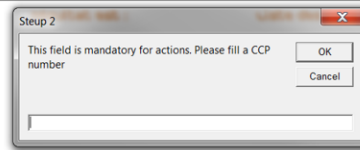
- Entrer le mot de passe qui vous a été remis

L'interface suivante apparaît :

2

Il faut saisir le pays pour lequel vous souhaitez savoir le statut.

Ensuite une autre fenêtre apparaît :



Il faut saisir un numéro de variation, une fois c'est fait, le statut apparaît sous forme de message box :

