

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER**  
**FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

**ANNEE : 2020**

**THESES 2020 TOU3 2066**

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement  
par

PRAT MANDY

**QUETE DE PERFORMANCE LORS D'UN TRANSFERT DE PRODUIT  
PHARMACEUTIQUE : ANALYSE DES PROBLEMATIQUES ET DES LEVIERS  
D'AMELIORATION ASSOCIES**

Le 16 Octobre 2020

Directeur de thèse : OULERICH-BONET Sandra

**JURY**

Président : ARELLANO Cécile  
1er assesseur : OULERICH-BONET Sandra  
2ème assesseur : GAUDET Christophe

PERSONNEL ENSEIGNANT  
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier  
au 14 septembre 2020

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
Mme AYYOUB M.	Immunologie	Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique	Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie	Mme COUDERC B.	Biochimie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie	M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FAVRE G.	Biochimie	M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie	Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. PARINI A.	Physiologie	M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie	M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie	Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie	Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique	M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
M. VALENTIN A.	Parasitologie	Mme SIXOU S.	Biochimie
		M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
		Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
		M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

## Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires	Universitaires		
M. DELCOURT N.	Biochimie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique	Mme BON C.	Biophysique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		Mme DERAEEVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme GADEA A.	Pharmacognosie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LE NAOUR A.	Toxicologie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)		
Mme LARGEAUD L.	Immunologie	M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie		
M. MOUMENI A.	Biochimie		
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique		
Mme SALABERT A.S	Biophysique		
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique		

## REMERCIEMENTS

A Madame Cécile ARELLANO, Maître de Conférence en Chimie Thérapeutique et Responsable du Master PPQPS à la faculté de Pharmacie de Toulouse. Merci pour tous les enseignements distribués au cours de mon cursus universitaire et de me faire le privilège de présider le jury lors de la soutenance de cette thèse d'exercice.

A Sandra, Pharmacien Responsable Département Industrialisation, merci de m'avoir accompagné sur ce sujet et d'avoir accepté d'encadrer ce travail. Merci pour tes retours et ta patience.

Christophe, Responsable Atelier de Fabrication, merci pour ton accompagnement permanent et ta bienveillance naturelle qui m'ont permis d'évoluer à mon poste. Je te souhaite de t'épanouir professionnellement et personnellement dans tes nouveaux projets de vie.

A mes parents, Marcel et Annick. Je vous remercie de tout mon cœur pour votre soutien tout au long de ces années d'étude et qui se poursuit aujourd'hui encore dans mes choix professionnels. Si vous êtes fiers de moi alors vous pouvez être encore plus fiers de vous ! La femme que je suis n'est que l'évolution de la petite fille que vous avez éduquée avec vos valeurs... Papa, Maman, je vous aime.

Je n'oublie pas mes grands-parents qui depuis les étoiles me regardent évoluer chaque jour et veillent sur moi. Je pense tendrement à vous. Vous me manquez tant...

A mes amies, mes licornes, Angélique, Charlène, Fanny, Julie, Marlène, Marion, Patricia et Sabrina. Merci d'amener un brin de folie dans ma vie malgré la distance.

A ma plus belle rencontre universitaire, la douce Carole. J'espère ne jamais perdre cette amitié.

Aurélien, une pensée particulière pour toi aussi. Nous y sommes arrivés !

A toutes mes rencontres professionnelles qui ont évolués vers de belles relations amicales, merci pour tous les bons moments partagés et ceux encore à venir...

A Benjamin, mon Tout. Je mesure chaque jour la chance que j'ai de faire ma vie à tes côtés. Tu as été, tu es et tu seras toujours ma plus grande force ! Les mots ne suffisent pas pour exprimer toute l'intensité de mon Amour pour toi...

# TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>9</b>
<b>LISTE DES ILLUSTRATIONS</b> .....	<b>12</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>13</b>
<b>I. INTRODUCTION</b> .....	<b>14</b>
<b>II. LA QUETE DE PERFORMANCE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE</b> .....	<b>16</b>
A. LE CONTEXTE INTERNATIONAL .....	16
1. <i>Un marché concurrentiel</i> .....	16
2. <i>Un domaine très exigeant</i> .....	18
B. LA RECHERCHE DE PERFORMANCE.....	19
1. <i>La performance industrielle</i> .....	19
2. <i>La performance globale</i> .....	21
C. LA GESTION DE PROJET .....	22
1. <i>La problématique de la gestion de projet</i> .....	22
2. <i>Les critères de réussite d'un projet</i> .....	23
3. <i>Les caractéristiques d'un projet</i> .....	24
D. LE TRANSFERT DE TECHNOLOGIES .....	25
1. <i>Les acteurs d'un transfert</i> .....	26
2. <i>Les différents types de transferts</i> .....	27
a) <i>Le transfert en interne</i> .....	27
b) <i>Le transfert en externe</i> .....	28
<b>III. LE TRANSFERT DE PRODUITS ENTRE DEUX SITES DE PRODUCTION</b> .....	<b>29</b>
A. L'INITIATION DU PROJET .....	29
1. <i>L'étude de faisabilité technique</i> .....	29
2. <i>La planification</i> .....	30
3. <i>L'étude de coûts</i> .....	30
4. <i>La stratégie de transfert</i> .....	32
5. <i>La mise en place de l'équipe projet</i> .....	33
B. LA PREPARATION DU TRANSFERT .....	34
1. <i>Le suivi des changements</i> .....	34
2. <i>L'étude d'écarts</i> .....	34

3.	<i>Le protocole de transfert</i> .....	35
4.	<i>Le transfert analytique</i> .....	37
5.	<i>L'approvisionnement des matières et composants</i> .....	39
6.	<i>L'adaptation des infrastructures</i> .....	41
7.	<i>La formation du personnel de production</i> .....	43
8.	<i>La documentation</i> .....	44
C.	LA REALISATION DU PROJET .....	46
1.	<i>La phase d'essai</i> .....	46
2.	<i>La validation de nettoyage</i> .....	47
3.	<i>La validation du procédé de fabrication</i> .....	48
4.	<i>Les autres validations</i> .....	51
a)	<i>Le temps d'attente inter-étapes</i> .....	51
b)	<i>La stabilité</i> .....	51
c)	<i>Le stockage et transport</i> .....	52
d)	<i>Le conditionnement</i> .....	52
5.	<i>L'enregistrement et la soumission</i> .....	53
D.	LA CLOTURE DU PROJET .....	55
1.	<i>La production de routine</i> .....	55
2.	<i>Le retour d'expérience</i> .....	56
3.	<i>Le rapport de transfert</i> .....	56
4.	<i>La clôture du Change Control</i> .....	57
5.	<i>Le suivi post-transfert</i> .....	57
<b>IV.</b>	<b>LES PROBLEMATIQUES RENCONTREES AU SEIN D'UN ATELIER DE FABRICATION LORS DU TRANSFERT D'UN PRODUIT DONNE</b> .....	<b>58</b>
A.	LES CARACTERISTIQUES ET L'ORGANISATION DE LA STRUCTURE DESTINATAIRE DU PRODUIT EN TRANSFERT .....	58
1.	<i>Le site</i> .....	58
2.	<i>L'atelier de fabrication</i> .....	59
3.	<i>Le pilotage des activités</i> .....	60
4.	<i>Les indicateurs de performance utilisés</i> .....	60
a)	<i>La sécurité</i> .....	61
b)	<i>La qualité</i> .....	62
c)	<i>Les délais</i> .....	63

d) Les coûts .....	64
e) L'implication .....	65
<b>B. LES CONTRAINTES RENCONTREES LORS DU TRANSFERT DE PRODUIT POUR CHAQUE</b>	
<b>INDICATEUR.....</b>	<b>66</b>
<b>1. Sécurité, Santé.....</b>	<b>66</b>
a) Apparition d'irritation cutanée .....	66
b) Consigne de sécurité non adaptée .....	68
<b>2. Qualité.....</b>	<b>70</b>
a) Nettoyages non-conformes.....	70
b) Contrôles d'aspect non-conformes .....	73
<b>3. Délais .....</b>	<b>75</b>
a) Matériel non adapté .....	75
b) Non utilisation du matériel prévu.....	78
<b>4. Coûts.....</b>	<b>79</b>
a) Rendement non-conforme et hors spécifications.....	79
b) Dérive du CRI .....	82
<b>5. Implication .....</b>	<b>84</b>
a) Besoin supplémentaire en formation .....	84
b) Changement de personnel en cours de projet.....	86
<b>6. L'analyse globale des problématiques .....</b>	<b>88</b>
<b>V. CONCLUSION .....</b>	<b>91</b>
<b>VI. BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>93</b>
<b>SERMENT DE GALIEN .....</b>	<b>97</b>

## Liste des abréviations

AC	: Articles de Conditionnement
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AQ	: Assurance Qualité
AQC	: Attributs Qualité Critiques du produit
BPD	: Bonnes Pratiques Documentaire
BPF	: Bonnes Pratiques de Fabrication
CAPA	: Corrective Action, Preventive Action
CAPEX	: CApital EXpenditure
CC	: Change Control
CCU	: Cahier des Charges Utilisateur
CF	: ConForme
CTD	: Common Technical Document
CQ	: Contrôle Qualité
CRI	: Coût de Revient Industriel
EMA	: European Medicines Agency
EPI	: Equipement de Protection Individuelle
FDA	: Food and Drug Administration
GMP	: Good Manufacturing Practices
GR	: Gastro-Résistant
HSE	: Hygiène, Sécurité, Environnement
HT	: Holding Time
ICH	: International Council for Harmonization of technical requirements for pharmaceuticals for Human use



IPC	: In Process Control
ISO	: International Standardisation Organisation
KPI	: Key Performance Indicator
MO	: Main d'Œuvre
MOA	: Main d'Œuvre Analytique
MOD	: Main d'Œuvre Directe
MP	: Matières Premières
N	: Nettoyage (temps de)
NCF	: Non ConForme
NEP	: Nettoyage En Place
NQA	: Niveau de Qualité Acceptable
OPEX	: OPerational EXpenditure
P	: Préparation (temps de)
PA	: Principe Actif
PF	: Produit Fini
PCP	: Paramètres Critiques du Procédé
PPM	: Product Project Manufacturing
QC ou DQ*	: Qualification de conception
QI ou IQ*	: Qualification de l'installation
QO ou OQ*	: Qualification Opérationnelle
QP ou PQ*	: Qualification de Performance
R&D	: Recherche & Développement
REX	: Retour d'Expérience
RFT	: Right First Time

SF : Semi-Fini  
STEP : Station d'Épuration des eaux usées  
T : Traitement (temps de)  
TAS ou SAT\*: Test d'Acceptance Site  
TAU ou FAT\*: Test d'Acceptance Usine  
USA : United States of America  
VN : Validation de Nettoyage  
VSM : Value Stream Mapping

*\*Correspondance anglaise fréquemment retrouvée dans la littérature.*

## Liste des illustrations

Figure 1 : Etat du marché en fonction de la forme pharmaceutique selon le LEEM .	17
Figure 2: Paramètres fondamentaux pour la réussite d'un projet .....	23
Figure 3 : Acteurs d'un transfert de technologie .....	26
Figure 4 : Cycle de vie des méthodes analytiques et transfert .....	39
Figure 5 : Cycle en V schématisant les liens entre chaque étape de qualification....	43
Figure 6 : Structure du CTD.....	54
Figure 7: Pictogramme affiché sur les turbines de pelliculage.....	68
Figure 8 : Essais de désintégration de la matière selon la dose et le temps de contact en fonction du détergent utilisé.....	71
Figure 9 : Evolution au cours du projet des enchainements de nettoyage lors des phases d'enrobage .....	83

## Liste des tableaux

Tableau 1: Différences de caractéristiques entre un mode projet et un mode processus .....	25
Tableau 2 : Comparaison des types de variations applicables sur les marchés européens et américains .....	35
Tableau 3 : Etapes et activités réalisées lors d'un transfert de méthode analytique.	38
Tableau 4 : Activités liées à la qualification de fournisseurs .....	40
Tableau 5 : Adaptation des caractéristiques de validation traditionnelle lors d'un transfert de procédé .....	50
Tableau 6 : Avantages et inconvénients des caractéristiques principales du site receveur.....	58
Tableau 7: Relevé d'informations pour enquête irritation cutanée (produit en transfert) .....	67
Tableau 8 : Démarches effectuées en réponse à la problématique d'introduction manuelle dans un équipement en rotation.....	69
Tableau 9 : Chronologie des différents essais de nettoyage menés post-pelliculage gastro-résistant.....	71
Tableau 10 : Comparaison des temps estimés et réels de préparation des sirops d'enrobage.....	76
Tableau 11 : Rendement obtenu par étape sur les lots de validation .....	80
Tableau 12 : Synthèse des problématiques rencontrées par indicateurs de performance et impact sur la réussite du projet.....	89

## I. Introduction

L'industrie pharmaceutique regroupe l'ensemble des activités de production et de distribution des produits de santé. Industrie manufacturière aboutissant à la fabrication de médicaments ou de dispositifs médicaux, cette industrie est génératrice de richesses importantes dont chaque entreprise du secteur économique souhaite profiter à son avantage. Actrice de l'économie internationale, l'industrie du médicament n'échappe pas à la concurrence des marchés mondiaux et son modèle économique connaît des contraintes similaires aux autres biens de vente. Cependant, la réglementation autour des produits de santé n'est pas comparable à celle des autres produits de consommation.

Dans ce contexte, les entreprises pharmaceutiques doivent pourtant parvenir à optimiser leurs coûts afin de lutter contre la concurrence. Dans cette course à la performance, bien que plusieurs axes d'amélioration puissent être développés, les stratégies élaborées impactent le plus souvent les outils de production placés au cœur des activités. La performance économique des sites industriels a principalement pour objectif la diminution du coût de production afin d'augmenter les marges brutes des spécialités pharmaceutiques commercialisées.

Ces travaux d'optimisation entraînent la modification des processus en place au sein des entreprises. Le suivi de ces changements, complexes et transversaux est organisé sous forme de projet. Ainsi, la capacité à gérer des projets, et notamment ceux de grande envergure, est devenue une compétence nécessaire dans l'usine du XXIème siècle.

Les différentes stratégies retenues par les industriels du médicament pour gagner en performance sont fréquemment à l'origine de transferts de technologie entre sites de production.

Cette thèse d'exercice vise à présenter l'engagement et l'investissement nécessaires pour réussir un projet de transfert malgré l'apparition de problématiques affectant chacun des axes de performance d'une entreprise.

La première partie de cet écrit précise le contexte économique et réglementaire qui conduit les entreprises du médicament à être en perpétuelle recherche de performance. Débouchant sur de nombreux chantiers d'amélioration, le besoin d'une

gestion rigoureuse pour réussir de tels projets est ensuite abordé. Résultat fréquent de ce cheminement stratégique, les transferts de produit sont définis en clôture de ce paragraphe.

Dans un second temps, ce travail présente les différentes étapes d'un transfert de produits entre deux sites de production pharmaceutique. Cette description non exhaustive des quatre grandes phases d'un transfert permet d'appréhender la multitude d'activités à coordonner entre les différents services de l'entreprise.

Ensuite, la dernière partie est consacrée à l'analyse de différentes difficultés rencontrées dans un atelier de fabrication de formes sèches lors d'un transfert de produit. Les dites problématiques sont présentées selon l'indicateur de performance qu'elles impactent. Une proposition de leviers permettant de résoudre ou d'améliorer chaque situation accompagne ces exemples.

Une analyse globale de ces données viendra conclure ce mémoire.

## II. La quête de performance dans l'industrie pharmaceutique

### A. Le contexte international

#### 1. Un marché concurrentiel

La filière pharmaceutique est un secteur économique important pour les pays industrialisés notamment grâce à de forts volumes d'exportation. En 2016 par exemple, l'industrie pharmaceutique française a réalisé plus de 54 milliards de chiffres d'affaire dont près de 50% à l'exportation [1]. Les pays de la Triade (USA & Canada, Europe occidentale et Japon) restent les principaux consommateurs malgré l'émergence récente sur le marché de nouveaux pays. Ainsi, les possibilités à l'international sont nombreuses et ne cessent de croître. Ceci est dû au vieillissement de la population, à l'amélioration de l'accès aux soins dans de nombreux pays et aux progrès des sciences et de la médecine qui font apparaître de nouveaux traitements. Cependant, beaucoup de laboratoires pharmaceutiques voient cette attractivité grandissante contrebalancée par les brevets de nombreuses spécialités pharmaceutiques qui tombent en désuétude après 20 années et laissent place à des génériques aux marges de profit réduites puis par des politiques économiques nationales qui ne peuvent plus financer l'accroissement des dépenses de santé de leur population [2].

Sur le marché très convoité, les entreprises du médicament doivent donc évoluer pour faire face à la concurrence et maintenir leurs activités. En fonction des formes pharmaceutiques qu'elles commercialisent (Figure 1 [1]), les stratégies adoptées seront différentes :

- Sur un marché en sous-capacité de production, la concurrence est moindre. Le quasi-monopole génère des profits lucratifs importants. Les formes concernées sont généralement apparues plus tardivement dans l'industrialisation du médicament et correspondent essentiellement aux formes injectables. Nombreuses spécialités sont encore protégées par des brevets. Dans ce domaine par exemple, l'évolution peut se traduire par des investissements en Recherche et Développement (R&D) sur de nouvelles molécules ou de nouvelles cibles thérapeutiques (cas des biotechnologies par exemple).

L'objectif est de commercialiser de nouvelles spécialités et ainsi de gagner de nouvelles parts de marché.

- Sur un marché en surcapacité de production, le phénomène est diamétralement opposé. La concurrence est importante, les génériqueurs récupèrent des parts de marché non négligeables en réduisant considérablement le prix des médicaments. En effet, les plus vieilles spécialités pharmaceutiques (appelées princeps) sont principalement de type forme sèches (comprimés et gélules) et ne sont plus protégées par leur brevet. Le retour sur investissement lors de la fabrication d'un générique est beaucoup plus rapide puisque presque aucun frais de développement n'est à amortir par le génériqueur. Pour la firme ayant élaboré la spécialité, l'optimisation des outils de production peut se présenter comme un axe d'amélioration (simplification des procédés par exemple) afin de réduire les coûts et donc le prix du médicament pour conserver ses parts de marché.



Figure 1 : Etat du marché en fonction de la forme pharmaceutique selon le LEEM<sup>1</sup>

<sup>1</sup> LEEM pour LEs Entreprises du Médicament : organisation française représentant les entreprises de l'industrie pharmaceutique.



## 2. Un domaine très exigeant

Qu'il s'agisse de formes galéniques anciennes ou plus récentes, la production des médicaments doit répondre aux mêmes exigences. Encadrée par de nombreuses lois nationales, communautaires et/ou internationales, l'objectif est toujours d'assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits de santé afin de répondre au mieux au besoin du client [1]. En effet, dans le secteur médical, le client final, ou consommateur, est un patient et cette notion porteuse d'éthique renforce l'attention et le soin à fournir aux biens et services qui lui sont prodigués. Le médicament notamment, est par définition<sup>2</sup> une drogue active dont la gestion ou l'utilisation inadéquate peut nuire à l'état de santé ou même causer la mort. L'efficacité et la sécurité du produit sont de ce fait fondamentales et l'aptitude à répondre à ces exigences est encadrée par l'ensemble des principes de Qualité. Les tragédies sanitaires comme celle de talc Morhange ayant occasionnés le décès de nombreux nourrissons ou celle du Thalidomide ayant entraînés de nombreuses malformations fœtales ont renforcé ce besoin de maîtriser les produits de santé, de leur développement jusqu'à leur distribution au patient [3]. Depuis, de nombreux référentiels, guides et normes ont été publiés (BPF, GMP, ICH, ISO) afin de réglementer l'industrie pharmaceutique. Tous ces écrits sont grandement orientés autour de la qualité et de son management. La qualité se définit comme un « *degré d'excellence relative, valeur que l'on attribue à une chose et qui permet de la juger, de la classer par rapport à une norme de référence ou par rapport à des choses analogues* » [4]. Dans le secteur pharmaceutique, cette notion est omniprésente et pour preuve le terme est cité 1168 fois dans le Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), référentiel français publié par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM ; autorité réglementaire en place sur le territoire national). L'objectif est de démontrer que les activités pharmaceutiques, notamment celle de production, sont d'une fiabilité suffisante pour assurer les caractéristiques attendues du médicament.

Cette importante réglementation conditionne les activités de développement, de production et de contrôle avec une certaine précision. Dans le passé, les industries

---

<sup>2</sup> Définition du médicament selon l'article Article L5111-1 du Code de la Santé Publique : « *Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique* ».

pharmaceutiques ont dû adapter leurs activités à l'apparition de ces règles strictes et aujourd'hui encore, l'évolution des directives nécessite leur adaptation perpétuelle. Afin de contrôler le respect et le suivi des changements, les autorités de santé du pays de commercialisation (ANSM, FDA pour les Etats-Unis par exemple) inspectent régulièrement les producteurs pharmaceutiques.

## B. La recherche de performance

Le contexte économique mondial et le respect de cette réglementation autour des produits de santé a pour conséquence d'appliquer de fortes contraintes sur l'outil industriel. Les firmes pharmaceutiques doivent réagir pour maintenir leur positionnement face à la concurrence tout en assurant la sécurité du médicament pour le patient. L'enjeu réside alors dans la recherche d'un équilibre entre qualité et performance.

### 1. La performance industrielle

L'Académie Française définit la performance comme un « *ensemble de caractéristiques techniques [...] d'une machine (ou) d'un dispositif, correspondant à ses capacités maximales* » [4].

Suite à cette définition, la performance opérationnelle d'une industrie manufacturière peut se traduire par la capacité à produire le maximum d'unités conformes, en un minimum de temps et à moindre coût. L'automobile, en particulier Toyota pris en modèle par la suite par de nombreuses sociétés, a depuis longtemps fait ses preuves de réussite en axant ses activités sur la performance de ses équipements industriels. Ce phénomène a inspiré les professionnels du médicament pour améliorer leurs systèmes de production. En prenant source dans cet exemple à succès, des concepts comme le « Lean Manufacturing » se sont rapidement développés dans l'industrie pharmaceutique.

Le Lean est une méthode de gestion des activités de production par diminution des pertes avec pour objectif de répondre aux attentes principales :

- ✓ de Qualité en ne produisant que des unités conformes,
- ✓ de Délai en les produisant en temps voulu,
- ✓ de Coût en se concentrant sur la réalisation des tâches à valeur ajoutée.

Ainsi, le Lean base les activités sur des processus stabilisés et standardisés et en mettant en œuvre de nombreux outils. Ces outils constituent les piliers sur lesquels repose la réussite de la méthode [3]. En plus de cette optique d'amélioration, ils peuvent être utilisés dans la résolution de problèmes afin que les solutions trouvées soient optimums. Voici quelques exemples d'outils fréquemment retrouvés dans la littérature dont certains seront cités plus tardivement dans ce travail :

- la Value Stream Mapping ou VSM,
- le Kanban,
- la Total Productive Maintenance ou TPM,
- le Single Minute Exchange of Die ou SMED,
- le 5S,
- le Poka Yoke.

La performance opérationnelle développée ainsi à travers l'amélioration continue est une étape réalisée localement, aux dimensions d'un service à l'intérieur d'un site. Elle ne se consacre pas seulement à l'optimisation des outils de production et peut s'appliquer à toutes activités liées au produit à commercialiser. Pour ce flux par exemple, ces pratiques peuvent être applicables au service logistique ou encore au laboratoire d'analyses. En effet, la diminution des pertes peut être transposée à tous les autres services d'une entreprise afin d'améliorer l'ensemble des processus.

A ce jour, la stratégie industrielle ne se limite plus aux améliorations opérationnelles tous secteurs confondus. L'évolution de la société et la prise de conscience internationale concernant les conséquences des activités humaines ont fait naître de nouveaux enjeux. La réglementation communautaire<sup>3</sup> s'est développée en ce sens afin de responsabiliser les entreprises sur les impacts globaux de leurs activités. En France par exemple, les entreprises cotées en bourse se doivent d'être transparentes sur leur performance sociétale et environnementale. De nombreuses normes ISO apparaissent autour de ces thématiques : responsabilité sociétale, développement durable, économie d'énergies... [5] Ces normes visent à adopter des pratiques plus éthiques et plus écologiques qui au-delà du respect des exigences réglementaires, participe à préserver l'image de l'entreprise et devient ainsi un véritable atout de performance globale.

---

<sup>3</sup> La Responsabilité Sociétale des Entreprise notée RSE est une démarche européenne.

## 2. La performance globale

Bien que la réduction des coûts de fabrication soit l'axe majeur, la performance d'un laboratoire pharmaceutique ne se limite pas, comme évoqué précédemment, à celle de ses activités de production. Dans les grandes entités, constituées de plusieurs sites de production, la quête de performance prend naissance dans les plus hautes sphères avec la définition de stratégies globales. Pour atteindre leurs objectifs, les firmes n'hésitent pas à mener des chantiers d'amélioration sur l'ensemble de leur activités support (R&D, marketing, achats...) en plus de ceux menés sur les activités liées directement à la confection du produit [6].

L'externalisation des activités secondaires est ainsi devenue courante. Ces décisions visent essentiellement à augmenter la performance économique sur le marché afin de lutter contre la concurrence. Portées sur les activités principales, les stratégies commerciales concernant les portefeuilles de produit (achat et vente de licence, fusion-acquisition) sont les plus fréquentes et ont modelé l'environnement industriel pharmaceutique.

Les plus grosses entreprises pharmaceutiques se sont construites par une succession de fusion-acquisitions. Ce phénomène a conduit à l'obtention de « big pharma<sup>4</sup> » qui souhaitent alors développer leur attractivité commerciale par un panel de produits de grande envergure.

A l'heure actuelle, cette variabilité importante de produits n'est pas forcément en adéquation avec l'optimisation de l'outil industriel. Le phénomène inverse de simplification du portefeuille produit apparaît. Les entreprises visent à se spécialiser dans moins de domaine et les fusions-acquisitions se poursuivent dans cette optique. Ce processus est raccord avec la rationalisation des procédés de production recherchée pour gagner en performance industrielle. L'ensemble peut avoir diverses conséquences :

- L'externalisation de certaines activités de production chez un sous-traitant afin que celle-ci soit assurée par un tiers ce qui permet au laboratoire de recentrer son énergie sur l'innovation (R&D principalement) et la commercialisation de ces nouveaux produits [7].

---

<sup>4</sup> Comprendre les plus importants laboratoires pharmaceutiques mondiaux.

- La cession de familles entières de médicaments (par exemple l'ensemble des spécialités vétérinaires, d'oncologie ou de santé grand public) par vente ou échange entre deux entités.
- La spécialisation au sein d'une entité des usines de production autour d'une seule forme pharmaceutique particulière (forme sèche, pâteuse, injectable en seringues préremplies...).

Ces différents choix stratégiques impactent toujours les sites de production puisque ces derniers sont centraux dans les activités industrielles. Ils induisent de nombreuses modifications dont notamment des transferts de production entre les sites. La gestion de ces changements est devenue un outil stratégique dans le contexte actuel.

### C. La gestion de projet

La quête de performance, industrielle ou globale, passe essentiellement par le déploiement de nombreux changements dont la gestion en mode projet permet de coordonner l'ensemble des services [8].

Le mot « projet » est d'utilisation courante et se définit comme le « *dessein, (l')intention qu'on a de réaliser quelque entreprise, et qui prend en compte les moyens utiles à sa mise en œuvre ; ce que l'on se propose d'accomplir* » [4].

Cette définition est renforcée par l'étymologie latine du terme « *projicio* » [9], composé du préfixe *pro* qui signifie « en avant » et la racine « *jacere* » qui a donné le verbe d'action « jeter » de la langue française. De ce fait, la notion de projet, professionnelle ou privée, implique de manière intuitive la réalisation d'actions prédéfinies dans une certaine temporalité.

#### 1. La problématique de la gestion de projet

Les éléments cités précédemment se retrouvent également dans la vision plus entrepreneuriale donnée par l'ISO :

« Un projet est un **processus unique**, qui consiste en un ensemble **d'activités coordonnées et maîtrisées** comportant des **dates de début et de fin**, entrepris dans le but d'atteindre un objectif **conforme à des exigences spécifiques** incluant des **contraintes de délais, de coûts et de ressources** » [10].

Cette définition reprend l'intégralité des paramètres clés à prendre en compte dans la gestion de projet :

- Le caractère unique du résultat malgré qu'il puisse aboutir à des opérations industrielles répétées ou que le type de projet soit redondant au sein d'une organisation ;
- Le besoin de coordination entre les tâches à accomplir par les différents acteurs potentiellement issus de différents secteurs d'activités d'une entreprise ;
- La temporalité définie au préalable ;
- La réponse à un besoin identifié en alignement avec les réglementations et les normes établies ;
- La budgétisation des ressources matérielles, financières et humaines.

## 2. Les critères de réussite d'un projet

Le succès d'un projet ne s'apprécie pas seulement par l'obtention du résultat escompté au démarrage de celui-ci. Comme vu précédemment, le projet étant défini par son aboutissement, cela lui confère un cadre à respecter : des spécifications, des délais et des coûts. Le respect de ce cadre est pris en compte pour évaluer la réussite du projet. Ce triptyque rappelle celui rencontré dans la notion de Lean management : Qualité – Délai – Coûts (§ II.B.1). La réussite d'un projet reposera donc sur l'obtention d'un équilibre entre ces 3 critères. La forme du triangle (Figure 2) est souvent retenue pour imaginer ce principe équivalent à la qualité globale du projet [11] [12].

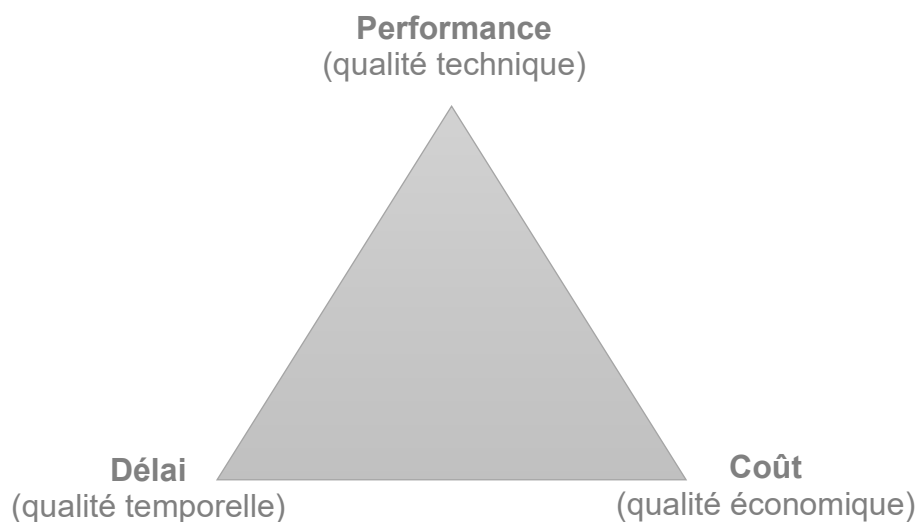


Figure 2: Paramètres fondamentaux pour la réussite d'un projet

La maîtrise de la qualité technique est la méthode la plus sûre de parvenir à l'aboutissement souhaité d'un projet. Les autres paramètres en étant dépendants, la non-qualité dans ce domaine aura un impact non négligeable sur le respect des délais et des coûts préalablement fixés. L'apparition précoce de difficultés techniques sollicitera des ressources techniques, matérielles ou humaines supplémentaires qui auront un impact sur le maintien du budget. En revanche, la mise en évidence tardive de problèmes d'ordre technique aura une incidence sur la livraison calendaire du projet, les ressources nécessaires, supplémentaires ou non, seront déployées au-delà des dates définies initialement et impacteront l'objectif économique [12]. C'est en ce sens que l'objectif de la qualité se résume souvent par l'expression « bon du premier coup ».

L'objectif étant difficilement atteignable et les moyens limités, le cadre défini pourra facilement être dépassé, le triangle perdra alors sa forme équilatérale preuve de la dérive. Cependant, la non-qualité n'est pas la seule à engendrer cette déviation du cycle de vie du projet. A l'extrême opposé, la sur-qualité est tout aussi redoutable puisqu'elle conduit également à des retards et des surcoûts, qui plus est sont inutiles. Au XXI<sup>ème</sup> siècle, la qualité est au cœur de tous les processus industriels et les contraintes sont nombreuses dans le domaine si encadré qu'est la production de produits pharmaceutiques. La rigidité du cadre, notamment règlementaire, peut mener à tomber dans le piège de la sur-qualité, il est alors primordial de savoir trouver un équilibre entre ces deux extrêmes [12].

### 3. Les caractéristiques d'un projet

En somme, le projet est source de changements. Qu'il permette d'innover, de renouveler, de sauver, de résoudre un problème ou d'enquêter, un projet rompt toujours avec la continuité. De ce fait, bien qu'il puisse être conclu par la mise en place d'un processus, les deux phases s'opposent sur de nombreux points. Ces éléments qui permettent de différencier un projet d'une activité standardisée sont synthétisés dans le Tableau 1.

Mode « PROJET »	Mode « PROCESSUS »
Tâches ponctuelles	Opérations récurrentes
Limité dans le temps	Illimité
Développement du procédé	Procédé robuste
Solutions novatrices	CAPA sécuritaires
Décision irréversibles	Décisions réversibles
Fortes variables exogènes	Faible niveau d'incertitudes
Equipe temporaire	Equipe standardisée
Coordination entre secteurs	Management d'une seule équipe
Investissement de trésorerie	Dégagement d'un bénéfice

Tableau 1: Différences de caractéristiques entre un mode projet et un mode processus

La mise en place d'un mode « Projet » peut transitoirement déstabiliser les différents modes « Processus » déjà effectifs dans une entreprise. Ce phénomène peut se rencontrer notamment si les ressources, humaines en particulier, sont partagées entre les activités routinières et le suivi des changements.

Un projet se caractérise aussi par son objectif :

- Le projet « organisationnel » se dénouant par un événement ou la mise en place d'un processus sans résultante matérielle ;
- Le projet « d'ingénierie » débouchant à une réalisation matérielle unique ;
- Le projet « produit » aboutissant à la récurrence de fabrication d'un bien matériel après une phase ponctuelle de mise en place. [12]

L'industrialisation d'une production de médicaments correspond à ce dernier item.

## D. Le transfert de technologies

Selon l'ICH, les activités de transfert de technologies ont pour objectif de transposer les connaissances sur un produit et son procédé, d'un site donneur à un site receveur. Par connaissances sont entendues au minimum les données à l'origine du procédé de fabrication et de contrôle [13]. Le transfert du procédé de production d'un produit donné peut s'accompagner ou non d'un transfert d'équipement dédié et/ou d'une technique d'analyse spécifique.



## 1. Les acteurs d'un transfert

Le déroulement d'un transfert industriel met en jeu de nombreux échanges à l'intérieur d'un triptyque (Figure 3) composé par deux sites de production et une autorité compétente commune, celle du marché où est commercialisé le produit échangé [14].

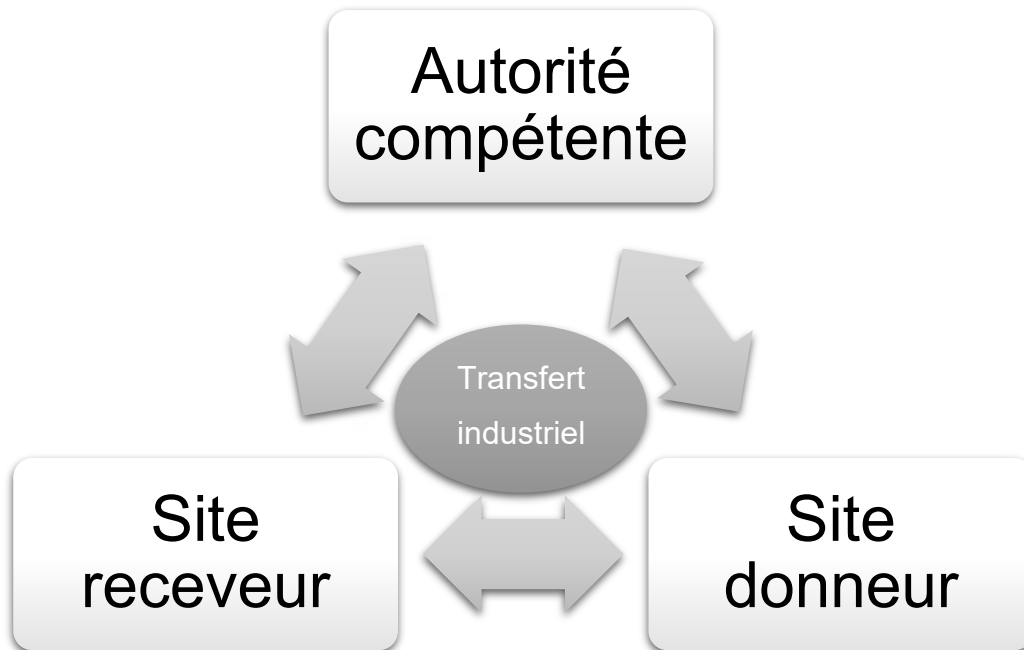


Figure 3 : Acteurs d'un transfert de technologie

Le site donneur est le producteur initial, il maîtrise le procédé de production du produit à transférer. Après le transfert, il peut continuer à produire ou ne plus fabriquer le produit, il a alors réalisé un transfert out.

Le site receveur réalise quant à lui un transfert in ce qui signifie qu'il importe dans son environnement le procédé en question. Il est le ou l'un des futurs sites de production du produit. Ces nouvelles activités impacteront l'ensemble des services de cette entreprise : la production bien évidemment mais aussi les secteurs Assurance Qualité (AQ), Contrôle Qualité (CQ), logistique, Hygiène-Sécurité-Environnement (HSE), finances ou encore affaires réglementaires. Chacun est acteur dans le processus de transfert.

L'autorité réglementaire veille à ce que le produit soit transféré tout en respectant la qualité, la sécurité et l'efficacité attendue et spécifiée dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM). En effet, les informations qui y sont contenues et les

réglementations en vigueur doivent être respectées pour l'ensemble des sites produisant ledit produit.

En fonction du type de transfert réalisé, les échanges entre acteurs seront plus ou moins facilités.

Lors d'un transfert participatif, les deux sites, donneur et receveur travaillent en étroite collaboration. Le site émetteur partage ses connaissances sur le procédé au futur producteur. Cet échange concernant les compétences acquises en amont par le site initial facilite la transposition sur le nouveau site.

Dans le cas d'un transfert non participatif, l'investissement du site émetteur est réduit à la transmission des données requises. Le site receveur doit se contenter de ses informations pour mettre en place le procédé dans son établissement.

## 2. Les différents types de transferts

### a) *Le transfert en interne*

Un transfert est réalisé en interne lorsqu'il a lieu au sein d'une même entité juridique.

Il peut s'agir :

- ✓ D'une spécialisation d'un site de production autour d'une forme pharmaceutique donnée. Cette spécialisation par technologie assure un bon niveau d'expertise et d'innovation nécessaire pour répondre à diverses contraintes. Elle permet notamment une optimisation maximale des outils de fabrication et entraîne généralement la réduction des coûts de production.
- ✓ D'une augmentation de capacité de production avec l'implantation d'une nouvelle ligne de production.

Sur un même site, l'ajout d'une ligne ou le renouvellement partiel sinon total d'une chaîne de production par une technologie plus récente peuvent être envisagés pour augmenter la cadence.

Sur un autre site, cela permet en plus d'accroître la capacité, d'établir une stratégie de maintien des activités en assurant un back-up en cas de problème sur les installations initiales.

Les relations entre donneur et receveur sont simplifiées car ils appartiennent au même groupe et partagent des objectifs communs. En règle générale, ces transferts sont participatifs.

*b) Le transfert en externe*

La technologie de production est transférée dans les locaux d'une autre entreprise. Ce cas peut se présenter lors :

- ✓ De sous-traitance d'activités où la production des spécialités est assurée par un tiers appelé sous-traitant ou façonnier. Les deux entités sont liées par un contrat et l'entreprise du site donneur reste le titulaire de l'AMM, le façonnier produit pour son compte. Le transfert est participatif, les deux acteurs ont un intérêt commun.
- ✓ De cession d'AMM : ce cas se présente lors de transactions de licence ou de portefeuille produits entre les firmes pharmaceutiques. Si l'exploitation des sites de production n'est pas intégrée aux accords, le nouveau titulaire doit transférer la production du ou des produits concernés dans ses locaux (ou chez un tiers). L'absence de lien entre les deux intermédiaires explique que la majorité des transferts soient non participatifs dans ce cas.

### III. Le transfert de produits entre deux sites de production

Cette partie va présenter les grandes lignes d'un projet de transfert de technologies dans l'industrie pharmaceutique. L'industrialisation de nouveaux produits, issus de la R&D, n'est pas évoquée dans les paragraphes suivants bien que son déploiement soit très semblable.

Un projet de transfert peut se découper en 4 grandes phases :

- ✓ Initiation du projet
- ✓ Préparation du transfert
- ✓ Réalisation du transfert
- ✓ Clôture du projet.

#### A. L'initiation du projet

Cette phase préliminaire est un exercice des plus importants lors de la réalisation d'un projet de transfert. En effet, les études menées en amont d'un projet conditionnent la réalisation ou non du transfert. Bien que très précoce, cette étude vise à édifier les bornes du projet en vérifiant la capacité technique, en projetant les délais et les coûts nécessaires associés et en définissant la stratégie globale du transfert. Toutes ces activités sont plus ou moins réalisées en parallèle puisque que l'ensemble des éléments impactent les uns sur les autres.

##### 1. L'étude de faisabilité technique

L'objectif de l'étude de faisabilité est d'assurer la viabilité du projet. La maîtrise du procédé à transférer est mesurée grâce à une analyse de risques s'intéressant à tous les aspects du procédé : technologie, sécurité et environnement, qualité, réglementation...

Pour l'étude technique à proprement dit, un comparatif entre les équipements du site donneur et du site receveur est réalisé afin de vérifier la possibilité de réaliser chacune des étapes du flux de production sur un des équipements disponibles sur le site destinataire. Plusieurs solutions techniques correspondant au procédé peuvent être envisagées en fonction des équipements en place. Une analyse capacitaire est menée en parallèle pour s'assurer que les volumes envisagés du nouveau produit puissent

être engagés sur les équipements présents en plus des volumes de production habituels.

Si les équipements du site ne permettent pas la réalisation du produit à transférer, des investissements pour de nouveaux équipements devront être engagés. Ce cas peut se présenter si la technologie n'est pas applicable sur l'équipement, si celui-ci a déjà atteint sa capacité maximale avec les volumes actuels de production ou s'il s'agit d'une nouvelle activité pour le site. Ces éléments influenceront la planification et l'étude économique qui suivent.

## 2. La planification

Un macro-planning du projet doit être rapidement construit en fonction de la durée estimée de chacune des étapes d'un transfert. Une bonne connaissance des processus permet d'évaluer de manière juste les temps nécessaires et favorise l'accomplissement du projet en respectant le calendrier initial.

Comme évoqué précédemment, l'expression ou non d'un besoin d'ordre technique (modification ou installation d'équipement) a un fort impact sur la planification puisque la mise en œuvre du nouveau procédé est directement influencée par la disponibilité des équipements. Le planning du projet de transfert tient alors compte du planning du projet d'installation du ou des nouveaux équipements. En conclusion, plus un projet contient de sous-projets et plus sa réalisation est longue et périlleuse. En effet, chaque sous-projet est à risque de dérive temporelle pour le projet global.

Aussi, cette planification est nécessaire à l'estimation des coûts puisque les différentes ressources nécessaires sont estimées en fonction des temps de réalisation.

## 3. L'étude de coûts

Après l'étude de faisabilité technique du projet et la planification à grande échelle, l'étude de coûts aura pour objectif de quantifier l'investissement économique nécessaire à la réalisation du projet. Cette étude comprend plusieurs volets car en effet, le coût d'un projet de transfert peut se diviser en plusieurs sous-éléments à prendre en compte :

- ✓ Le coût du projet en tant que tel comprend la rémunération du personnel constituant l'équipe projet (chef de projet, coordinateurs par service, main d'œuvre directe ou analytique notée MOD ou MOA) : ressources humaines intrinsèques au projet de transfert.

- ✓ Le coût des matières et composants nécessaires aux phases d'essai (où le produit est non commercialisable donc sans retour sur investissement) ainsi que la main d'œuvre liée à ces exercices (réception, stockage, mise en œuvre, analyse, destruction) : ressources matérielles et humaines des phases de préparation.
- ✓ Le coût de la modification des équipements ou celui de l'installation de nouveaux équipements : ressources matérielles et humaines nécessaires aux projets complémentaires au projet initial.

Ces différentes dépenses sont budgétisées en détail par catégories :

- CAPEX ou dépenses d'investissement : charges liées aux immobilisations qui sont rentabilisés sur le long terme (achat de matériel de production par exemple).
- OPEX ou dépenses d'exploitation : charges liées à l'activité quotidienne d'une entreprise (frais récurrents comme la masse salariale ou les énergies).

Enfin, l'étude de coût vise à chiffrer le coût de revient industriel d'une unité ou d'une quantité de produit nommé CRI. Les différentes projections de la faisabilité technique ont abouti à l'élaboration du flux de production à partir duquel l'estimation du temps nécessaire pour la production d'un lot de produit fini est possible. Le temps de production se décompose en différents créneaux définis comme :

- Temps de préparation noté P : organisation de l'espace de travail, montage des éléments spécifiques sur les équipements, mise en place des contenants stockant le résultat de la phase précédente...
- Temps de traitement nommé T : ensemble des actions directes de mise en œuvre ou de transformation des matières premières et/ou des composants en vue de l'obtention du produit fini.
- Temps de nettoyage abrégé N : élimination des résidus de l'activité de traitement, assainissement de l'espace de travail et/ou de l'équipement en vue d'une nouvelle production.

A chaque étape du procédé, la somme de ces temps représente le temps standard, aussi appelé gamme. Ces temps gammés sont multipliés par le coût de la MOD, ajustés en tenant compte du rendement à chaque étape puis il leur est affecté un

coefficient majorateur représentant les dépenses fixes du site afin d'obtenir le CRI. Ce dernier intervient quant à lui dans le calcul estimatif de la marge annuelle dégagée grâce à la production des volumes prévisionnels de ce produit et permet d'apprécier sa rentabilité, et donc le temps d'amortissement du projet global.

#### 4. La stratégie de transfert

Les résultats obtenus lors de ces différentes études conditionnent la réalisation du projet. En amont, le transfert peut déjà avoir été acté par diverses décisions stratégiques comme celles d'occupation des sites de production du groupe ou de rationalisation des outils de production. Dans tous les cas, ces études sont cruciales car elles dessinent les limites techniques, économiques et temporelles du transfert de technologie à venir. Elles définissent ainsi les critères de réussite du projet.

Au-delà des paramètres identifiés, le transfert envisagé peut laisser entrevoir des axes d'amélioration dès cette phase initiale. Des modifications comme une simplification de certaines étapes du procédé ou une augmentation de la taille de lot peuvent être sources d'optimisation, donc de gain pour le site receveur et doivent être envisagées. De ce fait, l'élaboration des différentes stratégies de transfert est nécessaire afin d'estimer la complexité de réalisation. Chacune des options impacte généralement la planification et les coûts du projet mais la stratégie retenue est le plus souvent celle qui favorise la maîtrise technique. Le plus fréquemment dans ce cas, les étapes d'amélioration sont envisagées dans un second temps après avoir acté le transfert en l'état.

La définition de la stratégie de transfert est influencée par les nombreuses données citées précédemment que sont les capacités techniques et humaines, les délais de réalisation ou les coûts. La réglementation en vigueur est aussi à prendre en compte, que ce soit sur le territoire de production et sur celui du marché destinataire, car elle peut aussi impactée les choix stratégiques. Une fois l'ensemble des éléments récoltés, un document de synthèse est rédigé afin de faire la revue des différents points. Les membres décisionnaires de l'entité réceptrice peuvent alors en prendre connaissance et décider du lancement effectif du projet de transfert. Ces personnes doivent être des plus objectives afin de vérifier que la cible soit atteignable et peuvent en complément apporter des recommandations. Pour cela, il est préférable qu'elles soient extérieures au projet et qu'elles n'aient pas pris part aux différentes analyses [12].

## 5. La mise en place de l'équipe projet

Dès cette phase préliminaire d'études variées, des interlocuteurs de divers services entrent en jeu et apportent leur contribution grâce à leur expertise dans les différents domaines, lors de l'analyse menée.

Après la prise de décision, si celle-ci est favorable, ces différents intervenants vont le plus souvent constituer l'équipe projet puisqu'ils sont déjà au fait du sujet. En fonction de leur charge effective de travail, certains membres ne peuvent se dégager de temps pour participer au projet en tant que tel. Une autre personne de leur équipe peut être désignée sinon il n'est pas rare que la surcharge de travail amenée par ce type de projet d'envergure, conduise au recrutement de personnel temporaire, si prévu dans l'estimation financière. Ce recrutement transitoire peut permettre de contourner le risque de déstabilisation des processus fonctionnels (II.C.3).

Cette équipe pluridisciplinaire contient à minima des représentants des secteurs suivants : service d'Industrialisation (nommé PPM), Production, Assurance Qualité, Contrôle Qualité (si non représenté par l'AQ), Services techniques, Affaires règlementaire et Supply Chain. A la tête de cette équipe, le chef de projet peut faire partie de la Production ou appartenir à un service dédié (type PPM) selon l'organisation de l'entreprise, souvent régie par la taille de celle-ci. Il doit faire preuve d'un management transverse efficace afin d'assurer la cohésion entre les différents intervenants et ce besoin s'intensifie avec la complexité du projet [10]. Malgré l'hétérogénéité de l'équipe, elle devra travailler à la réussite d'un objectif commun en mobilisant des compétences variées mais complémentaires.

Ce type de coordination renvoie à une organisation matricielle par métier où le chef de projet n'a pas de position hiérarchique par rapport au reste de l'équipe. La bonne conduite d'un projet dépend de chaque acteur mais repose en grande partie sur le chef de projet qui globalement a pour mission de :

- Définir et mettre en place les rituels de pilotage au moyen d'un agenda standard pour les réunions sur le projet (quotidienne, hebdomadaire, mensuelle, ponctuelle à la fin de chaque grande étape du projet) ;
- Coordonner entre elles les activités des différents services en fonction du planning prévisionnel ;



- Identifier, remonter et aider à la résolution ou même anticiper les points de blocage mettant à risques le déroulement du projet ;
- Informer périodiquement la direction de l'avancée du projet [12].

## B. La préparation du transfert

Dans les différentes phases du projet, celle de préparation marque le démarrage du transfert en lui-même. Cette étape contient toutes les activités à réaliser préalablement à la production du produit concerné.

### 1. Le suivi des changements

Un transfert est un changement important dans le cycle de vie d'une spécialité pharmaceutique. Or la gestion des changements est un requis réglementaire du système qualité. Cette démarche assure la traçabilité documentaire concernant l'évaluation préalable des impacts et le suivi du maintien de la conformité du produit fini lors de changement sur un système : locaux, équipements, matières premières (MP), articles de conditionnements (AC) ou procédé [15]. Ainsi, le suivi et la traçabilité des modifications sont réalisés par le biais d'un change control (CC) qui rappelle les actions, aussi nommées travaux, utiles pour assurer, vérifier ou justifier la qualité du médicament fabriqué (analyses, qualification et validation nécessaires...). A chaque action est attribuée un délai et une personne responsable de sa réalisation.

Dans le cadre d'un transfert de technologie, un CC est donc mis en place pour suivre son déroulement : les acteurs identifiés font partis de l'équipe projet et les délais mentionnés correspondent avec le planning prévisionnel. Certaines des activités mentionnées dans les paragraphes suivants nécessiteront par leur complexité de créer des CC additionnels à celui du transfert.

### 2. L'étude d'écart

Lors d'un transfert de produit, les procédés de fabrication et de contrôle doivent correspondre aux normes mentionnées dans l'AMM. Afin de vérifier que l'application proposée sur le site receveur est conforme aux données enregistrées par le producteur précédent, une analyse des écarts est nécessaire. Cette analyse est primordiale pour le suivi des changements et notamment pour évaluer leur impact réglementaire [16].

Les différences notables, envisagées ou constatées lors de l'étude de faisabilité technique, doivent être communiquées aux autorités de santé à titre informatif ou pour

soumission (§III.C.5) [17]. Ces modifications, appelées variations, sont classées en fonction de leur potentiel impact sur la qualité du produit. Cette classification est variable selon l'autorité compétente dans le pays où est commercialisé le médicament. Cependant, les échanges internationaux tels que les travaux de l'ICH tendent à une harmonisation internationale et font apparaître quelques similitudes dans la démarche à suivre (Tableau 2).

<b>EMA &amp; ANSM [18]</b>	<b>FDA [19]</b>
<b>Mineures de type IA</b>	<b>Annual report</b>
Changement ayant pas ou peu d'impact sur la qualité, l'efficacité ou la sécurité du médicament	Changement pouvant avoir un impact mineur sur l'identité, la qualité, la pureté, l'efficacité ou la sécurité du médicament
<b>Do &amp; tell</b> : Notification dans les 12 mois après la mise en place du changement (sauf notification immédiate pour les variations de type IA <sub>IN</sub> afin d'assurer la surveillance continue de la spécialité)	Mentionnées dans le rapport annuel
<b>Mineures de type IB</b>	<b>Change Being Effected</b>
Changement ayant pas ou peu d'impact sur la qualité, l'efficacité ou la sécurité du médicament mais n'étant ni une variation mineure de type IA ni une variation majeure de type II ni une extension d'AMM	Changement pouvant avoir un impact modéré sur l'identité, la qualité, la pureté, l'efficacité ou la sécurité du médicament
<b>Tell, wait &amp; do</b> : Notification pour approbation (décision tacite)	CBE 0 : Notification du changement simultanée à la distribution du médicament identifié comme en cours de modification CBE 30 : Soumission au minimum 30 jours avant la distribution du médicament produit après modification
<b>Majeures de type II</b>	<b>Prior Approval Supplement</b>
Changement pouvant avoir un impact significatif sur la qualité, l'efficacité ou la sécurité du médicament sans constituer une extension d'AMM	Changement pouvant avoir un impact majeur sur l'identité, la qualité, la pureté, l'efficacité ou la sécurité du médicament
<b>Tell, wait &amp; do</b> : Soumission pour approbation (décision expresse) avant la mise en œuvre du changement	Soumission pour approbation avant la distribution du médicament produit après modification

Tableau 2 : Comparaison des types de variations applicables sur les marchés européens et américains

### 3. Le protocole de transfert

Un document synthétisant l'ensemble des objectifs doit être rédigé en accord entre le site donneur et le site receveur puis signé par les deux parties. Appelé protocole de transfert ou plan directeur de validation, il liste l'ensemble des tâches à réaliser pour la réussite du projet et il résume toutes les études menées afin d'argumenter la stratégie retenue. Il peut être construit selon le plan suivant :

- **Sommaire**  
*Présentation rapide du document, du projet et de son intérêt*
- **Responsabilités**  
*Répartition des rôles de chacun dans le transfert*
- **Produits et activités à transférer**  
*Motivations et objectifs du transfert de technologie, dénomination des procédés et produits concernés et expression du besoin en investissement*
- **HSE**  
*Présentation des résultats de l'analyse de risques correspondante et des besoins qui peuvent en découler*
- **Revue du produit avant transfert**  
*Présentation de la situation du produit sur le marché avant transfert et des éléments à suivre ou à améliorer*
- **Transfert analytique**  
*Précision sur les modalités de transfert des méthodes de contrôle*
- **Matières premières, articles de conditionnement et fournisseurs**  
*Enumération des MP nécessaires à la production et précision des fournisseurs en fonction du site*  
*Comparaison des AC prévus sur le site donneur avec les données de l'AMM*
- **Transfert du procédé de production**  
*Description détaillée du procédé de fabrication par comparaison des deux sites et précision spécifique : taille de lot, stratégie de validation du procédé, autres validations nécessaires*
- **Stabilité**  
*Partage des données de stabilité du site donneur et définition des conditions des études de stabilité retenues par le site receveur*
- **Conditions de libération**  
*Enumération des clauses à vérifier avant la distribution du produit*
- **Gestion logistique**  
*Engagement sur la date de disponibilité du premier lot pour assurer une continuité de production pour les différents marchés*

- **Réglementaire**

*Définition des exigences réglementaires à respecter lors de la soumission et présentation de l'analyse d'écart (document mis en annexe)*

- **Planning prévisionnel**

*Précision du calendrier prévisionnel global en fonction de toutes les données citées préalablement.*

Toute différence avec ce protocole constatée lors de la réalisation des actions devra être justifiée et documentée dans une nouvelle version ou par un argumentaire au sein du rapport de transfert en fin de projet. Après la signature conjointe de ce document, les différentes actions à mener peuvent être déroulées.

#### 4. Le transfert analytique

« Un transfert analytique est un processus complet qui consiste à transférer physiquement une méthode analytique préalablement validée d'un laboratoire émetteur à un laboratoire receveur » et « à s'assurer que ce dernier maîtrise cette méthode dans son environnement » [20]. Ce processus de transfert peut concerner tout ou partie des méthodes analytiques appliquées sur le produit concerné (SF) ou ses ingrédients (principe actif noté PA et excipients) [20]. Il peut s'agir de tests d'identification, de dosage, de dissolution ou destinés à la recherche des impuretés [21]. La mise en place de méthodes d'analyse doit être effectuée en amont de toute étape de fabrication afin de contrôler que les produits mis en œuvre et obtenus dès les premiers essais sont conformes aux spécifications attendues. En ce sens, cette étape est un prérequis aux exercices de validation de procédé de production [17].

A l'image d'un transfert de technologie, le transfert analytique est construit selon un enchaînement de différentes étapes où le laboratoire émetteur et le laboratoire destinataire peuvent travailler en étroite collaboration selon si le transfert est participatif ou non. Le Tableau 3 recense les activités à réaliser pour chaque étape d'un transfert analytique.

<b>Etapes</b>	<b>Activités</b>
Prérequis	✓ Evaluation de la faisabilité
Organisation & Proposition	✓ Elaboration de la charte de transfert ✓ Création de l'équipe de transfert et définition des rôles
Planification	✓ Evaluation des écarts ✓ Analyse de la validation initiale ✓ Stratégie détaillée ✓ Préparation du dossier de transfert <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Définition des critères d'acceptation (cf. validation initiale)</li> <li>○ Rédaction du protocole</li> </ul>
Préparation	✓ Formation du personnel ✓ Qualification des équipements ✓ Approvisionnement des substances de référence nécessaires ✓ Prise en main de la méthode
Exécution	✓ Réalisation du protocole : essais de transfert ✓ Analyse de données ✓ Investigations des déviations (si applicable) ✓ Rédaction du rapport de transfert ✓ Clôture du CC
Post-transfert	✓ Optimisation de la méthode ✓ Revalidation de la méthode si nécessaire

Tableau 3 : Etapes et activités réalisées lors d'un transfert de méthode analytique

De toutes ces activités, la plus critique demeure la réalisation des essais de transfert car ils permettent de vérifier que le laboratoire receveur saura lui aussi maîtriser la ou les méthodes analytiques à transférer.

Dans le cas d'un transfert participatif, les deux laboratoires appliquent le protocole qui détaille la configuration de l'analyse à effectuer et les paramètres à mettre en place ou à contrôler [22]. En règle générale, ce document est rédigé en fonction des connaissances acquises par le laboratoire donneur lors de la réalisation des contrôles en routine. Les essais sont menés par les deux sites sur des échantillons comparables, provenant idéalement d'une même source dans un délai respectant les données de stabilité du produit. Les résultats du site receveur sont ensuite comparés statistiquement à ceux du site émetteur. Cela permet de statuer sur leur conformité et de ce fait sur la capacité du laboratoire destinataire à dérouler les méthodes analytiques éprouvées. Cette comparaison est suffisante pour acter l'échange et décharge le laboratoire receveur de la réalisation d'une validation de la méthode analytique comme l'illustre la Figure 4 [23].

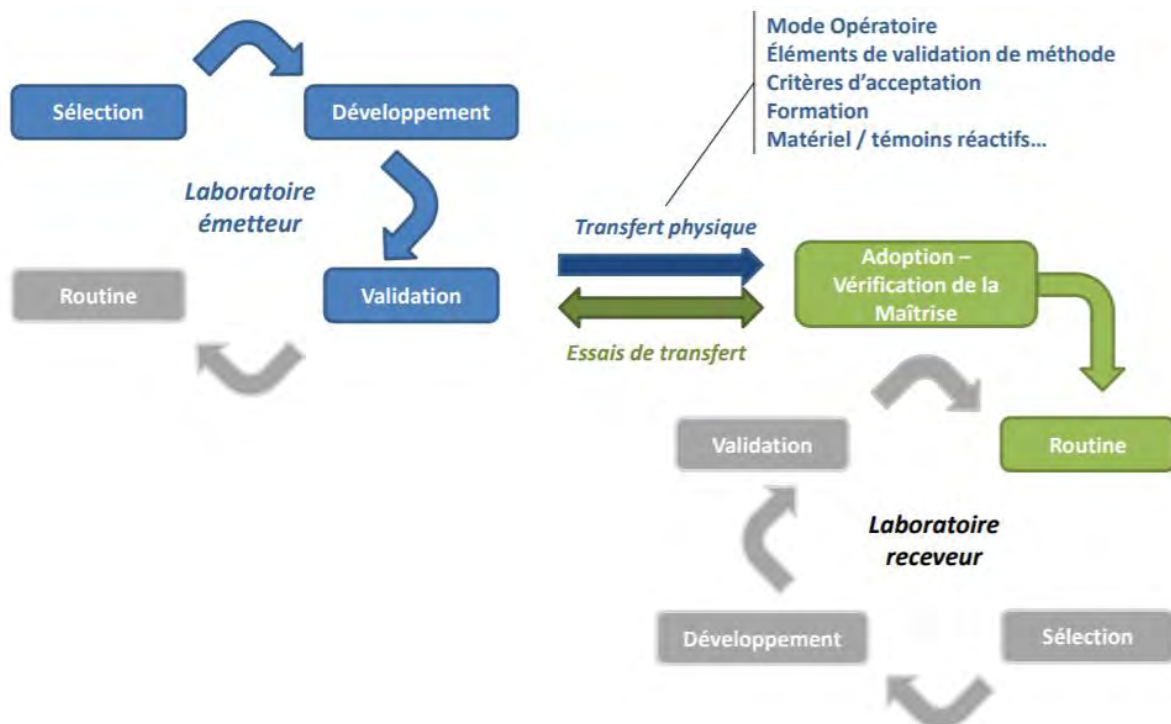


Figure 4 : Cycle de vie des méthodes analytiques et transfert

Bien qu'il ne s'agisse pas d'une validation, le déroulement et les résultats du transfert restent encadrés par les exigences des autorités réglementaires bien qu'aucun document officiel n'en stipule la stratégie [20]. La méthode analytique a été préalablement validée par le laboratoire émetteur puis spécifiée dans l'AMM et/ou le CTD comme méthode usuelle. Cette validation initiale doit respecter les recommandations ICH auxquelles la FDA ou l'EMA se réfère dans le cadre de la validation des méthodes analytiques. Si, pour donner suite à la mise en évidence d'écart, le transfert nécessite des validations supplémentaires, celles-ci doivent apparaître dans le rapport et devront être réalisées conformément aux normes ICH [22].

Dans le cadre d'un transfert non participatif, la méthodologie concernant le transfert analytique peut varier de celle décrite dans ce paragraphe. Dans certains cas, une validation initiale de la méthode peut être réalisée par le site destinataire.

## 5. L'approvisionnement des matières et composants

La production d'une nouvelle spécialité pharmaceutique est toujours accompagnée de besoins supplémentaires en matières premières (PA et excipients) et articles de conditionnement. Le choix de ces éléments est déterminant pour la qualité du produit final et ainsi la sélection, la qualification, l'approbation et le suivi des fournisseurs

nécessitent une attention particulière [22]. La qualité du médicament obtenu à partir des MP et autres composants d'un fournisseur externe est de la responsabilité du site producteur, il lui est indispensable de vérifier la maîtrise des exigences qualité chez ses fournisseurs. Pour cela, un programme d'agrément et de qualification doit être mise en place (Tableau 4) afin de :

- Évaluer l'entité : respect des normes et réglementations par le biais de questionnaires, analyses documentaires ou audit sur site
- Contrôler les produits livrés (respect des spécifications du cahier des charges) [24].

Références	Fournisseur	Actions à réaliser
Nouvelles références	Non enregistré	Agrément puis qualification du nouveau fournisseur : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analyse des aptitudes du fournisseur (certifications, capacité de production et de livraison)</li> <li>○ Qualification du produit (MP ou AC)</li> <li>○ Agrément du couple produit / fournisseur</li> <li>○ Audit du fournisseur (respect des normes)</li> </ul>
	Enregistré	Connaissance des aptitudes du fournisseur et suivi de la performance en cours pour d'autres références Besoins restants : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Qualification du produit (MP ou AC)</li> <li>○ Agrément du couple produit / fournisseur</li> <li>○ Audit du fournisseur si besoin</li> </ul>
Références déjà présentes sur site	Enregistré	Agrément et qualification déjà effectués. Poursuite du suivi de performance mis en place pour ce fournisseur. Réflexion sur pratiques d'optimisation <sup>5</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Augmentation volume ou fréquence de commande</li> <li>○ Augmentation de taille des contenants si envisageable</li> </ul>

Tableau 4 : Activités liées à la qualification de fournisseurs

De préférence, les fournisseurs doivent être qualifiés avant le déroulement des lots de validation [17]. Sinon, pour éviter un biais à cette occasion, les lots de validation peuvent être effectués avec des MP provenant du site donneur ou du fournisseur qualifié par le site donneur.

<sup>5</sup> Axes d'optimisation car probable réduction de coûts (volumes commandés plus importants), gain de temps (réduction des prélèvements à réception, diminution des besoins en manutention...) et diminution des prestations de traitement des déchets (moins d'emballages).

## 6. L'adaptation des infrastructures

Pour fabriquer le produit en transfert, il est possible que les infrastructures doivent être adaptées à ce nouveau besoin. En effet, la mise en œuvre du procédé en question peut réclamer la modification de locaux ou d'utilités, la mise en place de nouveaux systèmes, la manipulation de nouveaux matériels ou l'usage de nouvelles technologies sur équipements. Pour assurer le suivi qualité de toutes ces transformations, ces dernières doivent être tracées dans un CC. S'agissant le plus souvent de gros travaux comprenant eux-mêmes de nombreuses étapes, un CC différent de celui traitant le transfert de produit est généré.

La qualification du matériel, des utilités, des installations et des systèmes intervenant dans la production des médicaments est une obligation réglementaire qui permet notamment de garantir leur qualité. De plus, c'est un prérequis aux étapes de validation des procédés de production [17].

Les changements les plus fréquents concernent les équipements de production qui correspondent à une mise à niveau de ceux déjà présents sur site ou à l'installation de nouveaux éléments. Les opérations de qualification sont vouées « *à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus* » [25]. Les différentes activités nécessaires sont décrites ci-dessous en tenant compte de la chronologie :

- ***Le cahier des charges de l'utilisateur (CCU)***

Dans le cadre de l'installation d'un nouvel équipement de production, l'identification des besoins mène à la rédaction d'un cahier des charges contenant l'ensemble des spécifications attendues par le service utilisateur. Cette description fonctionnelle influence les étapes de qualification et de validation qui suivront puisqu'elle en est le point de référence tout au long de l'exercice.

- ***La qualification de conception (QC)***

La QC permet de vérifier que les spécifications techniques et fonctionnelles proposées par le fournisseur lors de la fabrication de l'équipement entrent en adéquation avec celles requises par l'utilisateur dans le CCU.



- ***Le test d'acceptation en usine (TAU)***

Avant la livraison, le client réalise une dernière vérification de l'équipement directement sur le site du fournisseur. Cette étape est appelée TAU ou FAT (selon les termes en anglais). Elle permet de s'assurer que les éléments prêts à être livrés et installés sur le site de production sont conformes à toutes les attentes. Elle est liée à la QC qui a précédé puisqu'elle permet de vérifier les schémas électriques, la conformité des étalonnages des capteurs ou plus généralement le fonctionnement global des systèmes.

- ***La qualification de l'installation (QI)***

La QI est aussi en lien avec la FAT puisqu'elle passe en revue les résultats des tests réalisés lors de la visite chez le fournisseur. De plus, elle s'assure que d'éventuelles non-conformités aux spécifications ont été corrigées depuis la dernière entrevue. Aussi, elle permet de répertorier l'ensemble de la documentation fournie par le constructeur.

L'équipement est installé sur le site utilisateur et les vérifications de son installation et de son fonctionnement sont poursuivies.

- ***Le test d'acceptation sur site (TAS)***

La QI peut se clôturer par la réalisation des tests de TAS ou SAT (en anglais) qui réalise le suivi des tests de mise en service et de qualification sur le site utilisateur par le fournisseur dans le cadre de la livraison dudit équipement.

- ***La qualification opérationnelle (QO)***

La QO quant à elle teste la fonctionnalité de l'équipement et vérifie certains éléments comme la présence des alarmes, l'absence de défauts, le fonctionnement des systèmes d'accès et de traçabilité ou encore les différentes fonctions du système. Un essai est pratiqué démontrant la capacité du système à fonctionner correctement. Les vérifications lors de la qualification opérationnelle se concentrent aussi sur la disposition des équipements leur permettant une bonne accessibilité pour réaliser des actions comme le vide de ligne par exemple. La réalisation de la QO doit permettre la finalisation des procédures générales et des différents modes opératoires spécifiques à l'équipement (fonctionnement, nettoyage ou encore entretien).

- **La qualification de performance (QP)**

L'étape de QP sert à vérifier la performance et la robustesse du procédé en réalisant une durée de suivi et/ou un nombre d'essais représentatifs afin de démontrer que l'équipement conduit à des résultats conformes aux spécifications et ce de façon reproductible.

Ces étapes de qualification peuvent être synthétisées sous la forme d'un diagramme en V présenté dans la Figure 5 :

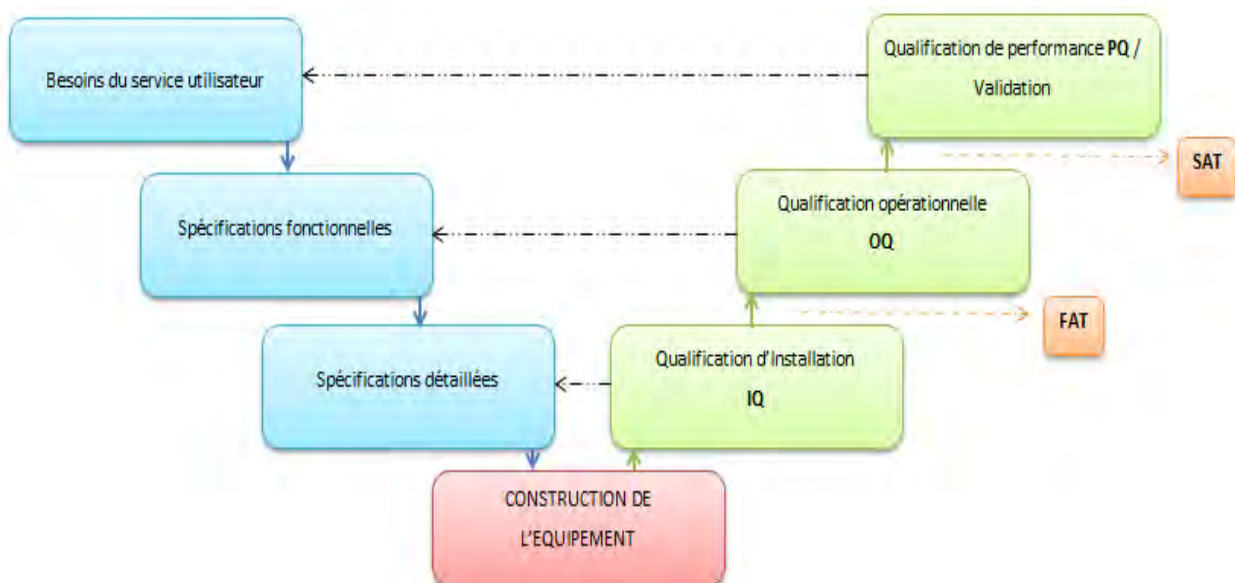


Figure 5 : Cycle en V schématisant les liens entre chaque étape de qualification

## 7. La formation du personnel de production

Un projet de transfert vise généralement à augmenter la capacité et/ou le volume de production d'un site industriel et peut de ce fait amener au recrutement de nouvelles personnes. Tout individu travaillant au sein d'une industrie pharmaceutique doit dès sa prise de fonction être sensibilisée aux BPF et aux mesures d'hygiène et de sécurité. La qualité des médicaments fabriqués repose sur la bonne compréhension des tâches et responsabilités qui incombent à chacun [22].

En tant que personnel MOD, les opérateurs et techniciens doivent être habilités à la conduite des équipements de production et formés aux procédés. En règle générale, la formation des nouveaux arrivants est prise en charge par un tuteur, lui-même habilité et ayant la capacité de transmettre son savoir.

Cependant, dans le cadre de transfert de technologie, toutes les connaissances nécessaires ne sont pas forcément déjà acquises par le personnel du site destinataire. Concernant la modification ou l'installation de nouveaux équipements, la formation initiale concernant le fonctionnement est le plus souvent distribuée par le fournisseur. En ce qui concerne le procédé, l'apprentissage de nouvelles connaissances est moins évident. Dans ces conditions, des membres de l'équipe projet vont acquérir une certaine expérience à travers :

- Des échanges de connaissances sur le procédé transféré avec le personnel du site donneur ;
- Une formation théorique ou pratique avec des experts sur le procédé en question.

Ils peuvent être accompagnés lors de ces étapes d'un membre du personnel MOD qui devient alors le référent produit ou procédé, futur tuteur pour l'ensemble de ces collègues. Les opérateurs et techniciens de production peuvent de plus recevoir une formation théorique. Ensuite, la formation pratique se fait essentiellement lors d'essais sur le procédé en amont du processus de validation. Ainsi le personnel est apte à produire pour la fabrication de ces lots conformément aux attentes réglementaires. Néanmoins, la formation peut aussi avoir lieu lors du déroulement de cette étape [17].

## 8. La documentation

La traçabilité afin d'assurer la conformité aux BPF de toutes activités dans l'industrie pharmaceutique est un requis réglementaire. De format papier ou électronique, une documentation claire et compréhensible est nécessaire à chaque étape, du démarrage du projet de transfert à la production en routine permettant de suivre toutes les actions réalisées.

Les différents types de support documentaires sont définis dans le système qualité :

- **Spécifications**  
*Exigences attendues concernant le médicament et ses composants (MP et AC)*
- **Instructions de fabrication et de conditionnement ;  
Instructions d'échantillonnage et de contrôle**  
*Consignes à respecter afin d'assurer la répétabilité des actions*
- **Procédures**  
*Méthodologie et standard à respecter*
- **Protocoles**  
*Indications particulières, instructions non usuelles et possible enregistrement des données brutes relatives aux activités décrites*
- **Enregistrements**  
*Traçabilité de données brutes ou d'observations lors d'opérations, d'anomalies et d'investigations*
- **Certificats d'analyse**  
*Résultats des différents contrôles*
- **Rapports**  
*Résultats, observations, conclusions et recommandations suite à la réalisation de protocoles ou d'investigations*

Chaque document doit être vérifié, approuvé, daté et signé par le personnel adéquat et autorisé par ses fonctions. L'approbateur final est souvent un représentant de l'Assurance Qualité. L'ensemble des documents et des données qui y sont retranscrites doivent respecter les bonnes pratiques documentaires (BPD) [22].

A l'étape de projet, les documents rédigés seront principalement des protocoles et des rapports. Comme précisé à chaque paragraphe correspondant, ils seront retrouvés lors des étapes de qualification, de validation ou même d'essai. Les protocoles spécifient ce qui doit être réalisé et les rapports concluent sur les résultats. Les différents rapports de validation ainsi que les rapports de stabilité serviront de support aux soumissions réglementaires et donc autoriseront la production commerciale de routine. Dans ce contexte, ces écrits sont archivés aussi longtemps que le médicament est fabriqué sous ces conditions ou que l'AMM est en vigueur.

Toute la documentation utilisable en routine doit être mise en place en amont des activités de production afin d'être disponibles pour ces étapes. Elle sera donc rédigée au cours de la phase projet, dès que les connaissances acquises seront suffisantes pour statuer sur les besoins et le déroulement d'une production standardisée. Les différentes procédures, modes opératoires, documentations techniques ou tous autres documents nécessaires à la production ou aux contrôles, prendront place dans les services concernés avant la production des lots de validation. Leurs prises de connaissance par le personnel sont quant à elles tracées dans des formulaires et doivent se faire avant les phases de validation. Sur le même principe, les habilitations et formations sont enregistrées dans les formulaires correspondants.

Le dossier de lot (papier ou électronique) est construit sur la base d'une trame commune où viendront être notées les données nécessaires au suivi de l'ensemble des opérations de fabrication et de conditionnement. La première version est créée pendant la phase projet afin de dérouler les essais de production mais peut évoluer dans le temps en fonction des besoins. A l'étape de validation, un document complémentaire permet le relevé et le suivi de données additionnelles nécessaires pour assurer la reproductibilité du procédé avant sa mise en œuvre en routine.

### C. La réalisation du projet

La phase de réalisation du projet concentre toutes les activités directement liées au procédé de production en lui-même et au produit. Les premières productions sur le site donneur ont lieu lors de cette étape.

#### 1. La phase d'essai

La fabrication d'un ou de plusieurs lots techniques permet de contrôler que tous les paramètres du procédé adaptés aux équipements du site receveur sont contrôlés avant la production des lots de validation puis des lots de routine [26]. Elle permet aussi d'assurer que le procédé fournisse bien un produit en quantité et de qualité attendues.

Lors d'un transfert, cette étape n'est pas obligatoire. Il est vrai que si le procédé transféré est intégralement maîtrisé sur le site receveur, la production de lots d'essai représente, en plus d'une perte de temps, une consommation inutile de ressources

matérielles (matières et équipements) et humaines, et donc par définition une perte économique.

Cependant, cette phase reste recommandée, surtout si le procédé est complexe ou non robuste. Dans ces conditions, les essais de production deviennent un investissement augmentant la probabilité de réussite dans les temps du transfert. En effet, cette phase supplémentaire peut rapidement faire apparaître des points d'attention non identifiés pendant l'analyse de risques et mettre en évidence des paramètres supplémentaires à contrôler ou l'ajustement de d'autres [14]. Ces observations permettent alors d'étayer le protocole de validation et ainsi de sécuriser cette phase à venir.

## 2. La validation de nettoyage

Un entretien et un nettoyage adaptés des équipements et du matériel de production entrant directement en contact avec les produits sont indispensables pour maintenir la qualité des médicaments fabriqués. En effet, ils permettent d'éviter les contaminations, notamment les contaminations croisées sur des équipements non dédiés [22, 27]. De ce fait, le nettoyage doit assurer l'absence de résidus du produit précédent (substance active et impuretés), l'absence de résidus de détergent après rinçage mais également la propreté microbiologique. Pour vérifier ces différents points, des analyses chimiques et des comptages microbiologiques sont nécessaires. Ces tests viennent en complément d'un examen visuel de la propreté, premier critère d'efficacité d'un nettoyage mais n'étant pas suffisant à lui seul [17, 27]. Dans le cadre d'un transfert de produit, ces méthodes de contrôle peuvent être transposées préalablement lors du transfert analytique. Les méthodes de nettoyage peuvent elles aussi être transférables, si les équipements et/ou le matériel sont similaires entre les deux sites (donneur et destinataire) [26].

Si ce n'est pas le cas et afin de démontrer l'efficacité du nettoyage, le maintien de l'état propre et la reproductibilité de la méthode utilisée, les méthodes de nettoyage doivent être validées. Cependant, les techniques utilisées sur un même équipement ou matériel pour les différents produits étant similaires et la validation étant généralement envisagée selon la stratégie du « worst-case » (cas le plus défavorable), la validation de nettoyage (VN) n'est pas toujours nécessaire pour un nouveau produit. En effet, seule la VN après fabrication du produit identifié comme le pire cas est réalisée et co-valide les autres. Pour cela, les différents produits sont évalués selon certains critères

comme leur solubilité, leur nettoyabilité, leur toxicité et leur activité thérapeutique [17]. En fonction de cette évaluation scientifique, si le nouveau produit est jugé comme produit le plus critique vis-à-vis du nettoyage, il engendre une VN intégrale et servira de référence par la suite. Généralement, la VN s'effectue alors sur trois lots de taille industrielle contenant du PA. Ainsi, la VN peut être initiée dès la phase d'essai où le produit entre, pour la première fois, en contact avec les équipements et/ou le matériel, du moment que les lots sont de taille équivalente à celle de production en routine. Si le produit n'est pas jugé comme pire cas, un contrôle chimique et microbiologique sont tout de même effectués sur une production afin de s'assurer que la méthode de nettoyage a bien été efficace.

Bien que la VN soit une exigence des autorités réglementaires, leurs référentiels ne fournissent aucune précision sur les taux résiduels à respecter après nettoyage. Les limites de contamination résiduelle du produit ou des agents de nettoyage sont évaluées au cas par cas lors d'une évaluation des risques en fonction de données scientifiques disponibles (pharmacologiques, toxicologiques, non cliniques et cliniques) [28].

Une fois transférée ou validée, la méthodologie à appliquer lors des nettoyages doit être détaillée pour utilisation. Une méthode manuelle doit être décrite dans une procédure de type Mode Opérateur et mise à disposition du personnel. Dans le cas d'un nettoyage en place (NEP), la méthode est le plus souvent directement enregistrée dans l'automate de l'équipement sous forme de recette mais une version papier doit aussi être archivée afin d'assurer sa traçabilité.

### 3. La validation du procédé de fabrication

Cet exercice se définit comme l'élaboration de la preuve documentée qu'un procédé, mis en œuvre selon les paramètres établis, permet d'obtenir de manière efficace et reproductible un produit conforme aux spécifications et aux attributs de qualité prédéfinies [29]. Cette validation est une exigence réglementaire internationale mais les lignes directrices concernant ce thème ne sont pas uniquement destinées à fournir des informations sur les données à justifier lors de la soumission du produit. En effet, les exigences mentionnées perdurent tout au long du cycle de vie du procédé, de la mise sur le marché au maintien du procédé au cours de la phase de routine.

L'objectif est donc que le procédé puisse démontrer sa robustesse tout en garantissant une qualité constante du produit. Pour cela il existait trois types de programmes de validation :

- La validation prospective est réalisée avant qu'un produit ne soit commercialisé.
- La validation simultanée est réalisée en parallèle de la commercialisation du médicament dans des cas exceptionnels où les bénéfices qu'apporte le médicament pour le patient sont significatifs et ne peuvent attendre la fin du processus de validation prospective.
- La validation rétrospective n'est quant à elle plus acceptée par les autorités. Elle consistait à utiliser des données issues de l'historique de production pour valider le procédé après distribution et vente de la spécialité [26].

Lors d'un transfert de produits matures, une validation prospective est le plus souvent menée car le développement du produit a suivi une approche traditionnelle. Elle consiste en la fabrication de multiples lots dans les conditions de routine afin d'assurer la reproductibilité des paramètres critiques du procédé (PCP) à tester et l'obtention systématique de tous les attributs qualité critiques (AQC) du produit [17]. L'approche de vérification en continu est plutôt réservée aux nouveaux médicaments développés selon la méthode de conception par la qualité, Quality by Design ou QbD, dont les paramètres sont variables au sein de l'espace de conception [30]. Cependant, une approche hybride, mêlant les deux, peut être envisagée puisque la maturité du produit et la connaissance du procédé font que les risques et les paramètres critiques sont connus et étayés par de nombreuses données scientifiques, suffisantes pour espérer gagner en flexibilité. Cette approche peut présenter un grand intérêt économique, non négligeable pour la nouvelle structure de production [31].



	<b>Validation traditionnelle [17]</b>	<b>Cas particulier du transfert de produit</b>
<b>Nombre de lots</b>	Minimum de 3 lots avec lots différents de PA (si possible)	- Réduction du nombre si justification par approche matricielle ou d'encadrement <sup>6</sup>
<b>Taille des lots</b>	Taille industrielle de routine	- Réduction de taille si justification par approche matricielle ou d'encadrement - Possibilité d'inclure des lots pilotes [29] : 10% de la taille industrielle ou 100 000 unités (forme orale solide)
<b>Dosages multiples</b>	Intégralité des dosages à valider	- Réduction du nombre de dosage à valider si justification par approche matricielle ou d'encadrement
<b>AQC et PCP</b>	Documentés selon l'analyse de risques	- Identiques à ceux indiqués par le site émetteur ou complétés par des éléments nouveaux liés aux différences de procédé de fabrication
<b>Nombre d'échantillons</b>	Documentés selon l'analyse de risques	- IPC renforcés en quantité suffisante pour : o Définir la gamme normale de variations et de tendances o Générer des données d'évaluation pour la validation

Tableau 5 : Adaptation des caractéristiques de validation traditionnelle lors d'un transfert de procédé

Comme pour toute validation, un protocole détaillé est rédigé en amont de la validation de procédé. Il doit comporter des informations telles que la description du procédé, l'inventaire des équipements qualifiés et leur plage d'utilisation, les attributs qualités et paramètres critiques et les autres paramètres non critiques à suivre, les divers échantillonnages à réaliser, les contrôles à effectuer en cours de production (IPC pour In Process Control) ainsi que les essais analytiques à mettre en œuvre et leurs critères d'acceptation. Le cas échéant, il contient aussi la stratégie prédéfinie de mise sur le marché des lots de validation et par conséquent le processus de certification à suivre par le pharmacien libérateur (conformité aux BPF, aux critères de validation et aux données de l'AMM).

<sup>6</sup> Sous réserve de la disponibilité des informations de validation précédente fournies par le producteur initial.

#### 4. Les autres validations

La réalisation des lots de validation peut permettre de récolter des données supplémentaires afin de valider en parallèle des paramètres annexes aux paramètres du procédé global.

##### a) *Le temps d'attente inter-étapes*

Il se définit comme le temps écoulé entre chaque étape du procédé de fabrication sans impact sur la qualité du produit. Lors de la réalisation des lots de validation, un temps d'attente est appliqué entre les différentes étapes du procédé. Le produit issu de chaque étape est analysé pour déterminer si la durée écoulée a eu ou non un impact qualitatif. Si aucune influence négative n'est mise en évidence, la durée respectée la plus courte entre chaque étape est validée comme HT (Holding Time). Pour une question de souplesse de planification (arrêts programmés), de gain de productivité (campagne de produits) et de flexibilité face aux imprévus de production (panne, retard), il est facilement compréhensible que cette durée nécessite d'être la plus longue possible sans pour autant être déraisonnable en augmentant considérablement le temps de cycle du produit [26].

##### b) *La stabilité*

Après la fabrication, le médicament obtenu doit conserver ses caractéristiques de qualité, d'efficacité et de sécurité. Pour cela, des études de stabilité sont règlementairement exigées et permettent d'élaborer ou de vérifier des recommandations sur les conditions de stockage et la durée de conservation (date de péremption) qui apparaissent sur le produit. Ces tests consistent à contrôler à différents temps si les facteurs environnementaux comme la température, l'humidité ou la luminosité n'influencent aucun changement significatif sur le produit [32]. En règle générale, la stabilité est évaluée sur les produits finis c'est-à-dire conditionnés [22]. Cependant, les semi-finis en vrac, soit non conditionnés, peuvent être intégrés au programme d'étude afin de fournir des données de base pour anticiper les cas où le conditionnement est réalisé en différé.

- Le conditionnement est décalé pour des motifs organisationnels ou stratégiques.
  - o Indisponibilité d'un équipement pour maintenance/panne ou autre arrêt prolongé de production
  - o Priorisation du flux d'une ligne multiproduit sur une autre référence

- Attente analyse des besoins marchés pour scinder le lot en plusieurs sous-lots vers différentes destinations
  - Réalisation d'un stock tampon de SF par anticipation d'un besoin (pour un produit soumis à la saisonnalité par exemple)
  - Gain de productivité via le stockage de plusieurs lots pour générer des campagnes de conditionnement (la mise en boîte est une activité à forte cadence qui consomme les quantités de SF plus rapidement qu'ils ne sont produits en fabrication).
- Le conditionnement n'est pas réalisé sur le même site de production. Les délais de mise en stabilité doivent tenir compte au minimum du temps de transport et de logistique sur le site destinataire.

#### *c) Le stockage et transport*

Comme évoqué précédemment, les conditions de stockage d'un semi-fini (SF) ou d'un produit fini (PF) doivent être prédéfinies et respectées tout au long du cycle de vie du médicament pour maintenir en l'état initial toutes les caractéristiques du produit. Ces paramètres font partie intégrante de l'AMM et sont mentionnés sur les étiquetages approuvés (boîtes, cartons, conteneurs). Ils doivent être conservés à chaque étape notamment durant les phases de transport [33]. Les transports doivent faire preuve d'une vérification prenant en compte chacune des voies de transfert envisagées (aérienne, maritime, ferroviaire...). Cette analyse peut ainsi s'avérer complexe puisqu'elle doit tenir compte de l'ensemble des facteurs variables qui peuvent intervenir comme la saisonnalité ou le changement de zone climatique, les délais et retards d'expédition ou encore l'attente en zone douanière [17]. Cette vérification peut prendre la forme d'un test de simulation mécanique ainsi qu'un test chimique afin de rechercher l'apparition d'impuretés de dégradation ou d'un contrôle organoleptique (aspect) notamment lors du transport de SF en vrac afin de contrôler que les unités médicamenteuses ne sont pas dégradées entre elles pendant leur convoi.

#### *d) Le conditionnement*

Comme le procédé de fabrication, celui de conditionnement doit être validé et les différents équipements présents sur une ligne de conditionnement doivent être qualifiés. Cette qualification est similaire à celle des équipements de fabrication et respecte l'enchaînement des différentes phases déjà mentionnées dans ce document (CCU, QC, QI, QO et QP). La phase de conditionnement primaire, où le produit est

directement en contact avec son emballage a une incidence des plus importantes sur l'intégrité du produit en l'isolant et le protégeant du milieu extérieur. Afin d'encadrer au mieux cette phase critique, la qualification des équipements est réalisée sur les extrêmes des plages des paramètres cruciaux afin d'encadrer les variations de fonctionnement normal [17]. Les outils de conditionnement utilisés lors de l'étape de validation doivent être représentatifs des conditions envisagées en routine.

#### 5. L'enregistrement et la soumission

Après réalisation de tous les exercices de validation assurant la faisabilité du produit selon les exigences de qualité requises, le dossier d'enregistrement des modifications doit être rédigé avant soumission à l'autorité compétente. Les variations à apporter au dossier d'AMM concernent plusieurs types d'informations comme les résultats de validation, les données de stabilité ou encore des changements liés aux équipements et aux étapes de contrôle. Ces modifications ont été anticipées en amont lors de l'analyse des écarts (cf. §III.B.2) ou mises en évidence lors des phases de production (lots techniques ou lots de validation).

L'information est transmise aux autorités par modification du CTD (Common Technical Document schématisé par la Figure 6). Ce format standardisé utilisé lors des demandes initiales d'AMM est conservé. Les différentes modifications sont apportées au sein des modules concernés :

- Module 1 : Informations administratives
- Module 2 : Résumé des modules 3 à 5
- Module 3 : Qualité
- Module 4 : Rapports d'études non-cliniques
- Module 5 : Rapports d'études cliniques

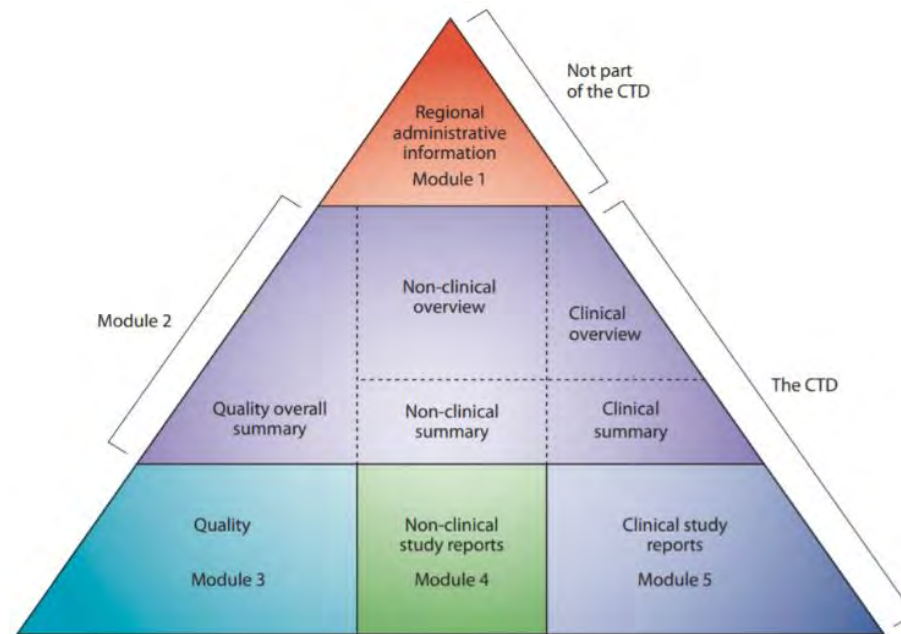


Figure 6 : Structure du CTD

Hormis le changement administratif concernant l'identité du producteur enregistré dans le module 1, les variations le plus fréquemment rencontrées lors de transfert technologique sont susceptibles d'avoir un impact sur la qualité du produit et doivent être transposées dans le module 3 du CTD ainsi que dans le résumé Qualité qui est lié. Les autorités réglementaires précisent dans leurs guidelines quels sont les points importants à justifier et quels types de documents peuvent être fournis pour argumenter les changements apportés [29, 34]. Grâce au format électronique du CTD (noté eCTD), les démarches administratives sont simplifiées par une soumission en ligne.

Selon les modifications notifiées et en fonction de l'autorité concernée, le délai de réponse peut être variable. Pour les modifications les plus critiques, l'approbation est nécessaire pour démarrer la production de routine ou la distribution des médicaments ainsi fabriqués. Une inspection du site receveur par les autorités peut être programmée suite à la soumission du dossier. Le site donneur peut alors être sollicité pour apporter son soutien dans la préparation de cette visite.

## D. La clôture du projet

La soumission réglementaire est l'ultime étape dans la réalisation concrète d'un transfert de produit. Après approbation, la production du médicament peut être assurée par le site destinataire et le projet touche alors à sa fin.

### 1. La production de routine

La fabrication ou la mise sur le marché des lots commerciaux démarre suite au retour positif de l'autorité. Le nouveau fabricant est tenu de surveiller constamment la qualité du produit au cours de son cycle de vie. Afin de garantir que le procédé est sous contrôle, une analyse de tendance du procédé doit être réalisée annuellement grâce aux données critiques relevées dans les dossiers de lot. Ces informations permettent de maintenir le statut validé ou à l'inverse d'enregistrer des changements progressifs nécessitant un besoin de revalidation ou de contrôle supplémentaire [17]. Aussi, les résultats de stabilité sont enrichis tous les ans de données supplémentaires liées à l'évolution du produit dans le conditionnement final jusqu'aux dates de péremption affichées sur l'emballage. Cette surveillance continue porte à minima sur un lot par an, sauf justification contraire [22].

Cependant, la qualité des médicaments ne repose pas uniquement sur la validation du procédé. D'autres facteurs influençant la qualité du produit doivent être maîtrisés dans le temps.

Ainsi, les MP et AC sont mis en œuvre seulement après des contrôles basés sur un échantillonnage défini dans les procédures. Les fluides entrant dans la composition du produit sont contrôlés régulièrement.

Aussi, l'entretien des locaux et du parc machine est indispensable. Des maintenances préventives ainsi que des requalifications périodiques sont définies.

Du côté opérationnel, la formation initiale du personnel non formé au préalable ou nouvellement arrivé est organisée, la formation continue se poursuit au fil des productions. Ponctuellement, des re-sensibilisations peuvent avoir lieu faisant suite à des événements marquants (anomalies, déviations, mauvaises pratiques...) et des réhabilitations à la conduite des équipements sont organisées périodiquement ou si le savoir-faire peut avoir été perdu (longue période d'inactivité).

En conclusion, la qualité globale des lots de routine repose sur la maîtrise des 5M :

- Méthode : le procédé de fabrication et de contrôle
- Matière : les composants du produit
- Milieu : les locaux de production et de stockage
- Matériel : les équipements de production
- Main d'œuvre : le personnel.

L'organisation quotidienne ou périodique mise en place pendant le projet de transfert autour de ces différents facteurs est le fruit de ce travail. Il définit les éléments pour la production en routine.

## 2. Le retour d'expérience

Un projet de quelque nature que ce soit est toujours vecteur d'enseignements. Les diverses situations rencontrées, positives ou négatives, enrichissent personnellement chaque membre de l'équipe de solides connaissances et compétences. Afin de nourrir les projets à venir, ces acquis doivent être partagés collectivement sous forme de retour d'expérience. Le REX consiste en une rétrospection sur les différentes étapes parcourues pour en faire ressortir les paramètres ayant influencé le déroulement du projet [12]. Les apprentissages tirés du REX sont une aide à la réalisation de futurs projets. Cependant, chaque projet est unique et nombre de variations (collaborateurs, lieux, ressources matérielles et économiques, contexte) feront que des situations déjà rencontrées évolueront différemment [11].

Cet outil managérial a donc pour principal objectif d'établir un bilan du projet mais permet aussi au chef de projet de valoriser le travail de chacun au sein de l'équipe et de statuer sur ses propres capacités de gestion transverse. Cet exercice doit être réalisé aux périmètres du site receveur (équipe projet et intervenants sur place) mais aussi aux bornes élargies du projet en échangeant avec le site donneur.

## 3. Le rapport de transfert

La fin des échanges entre site destinataire et site émetteur comme l'officialisation du transfert de procédé sont marquées par la signature conjointe du rapport de transfert. Venu en conclusion du protocole de transfert (§III.B.3, ce rapport est une synthèse globale de la réalisation du projet :

- Il liste les documents de validation générés et les CC liés au projet de transfert ayant un impact sur les validations ;

- Il énumère les résultats obtenus, leurs conformités aux attendus ou les potentielles anomalies rencontrées et les déviations enregistrées ;
- Il résume, pour les modifications envisagées, les changements apportés entre le procédé initialement en place et le procédé dorénavant validé. Il justifie les variations d'adaptation en cours de projet ;
- Il stipule le planning mis en place pour le suivi qualité en continu lors de la phase de routine.

Ce rapport trace donc le succès du transfert et précise qu'à partir de son approbation le site receveur assume la responsabilité de toutes les opérations liées au produit en tant que titulaire de l'AMM.

#### 4. La clôture du Change Control

Conjointement à la rédaction du rapport de transfert, le Change Control associé contenant les activités majeures est clôturé. Pour cela, chaque acteur doit en amont avoir notifié dans les travaux qui lui revenaient que les actions ont été réalisées et il doit tracer quel document de synthèse (rapport par exemple) justifie la réalisation et les résultats obtenus, à défaut d'en joindre une copie.

La clôture du CC principal n'implique pas la fermeture de tous les CC liés au produit. En effet, certaines actions d'amélioration, de validation additionnelle ou de modification en cours sans impact sur la validation initiale peuvent demeurer.

#### 5. Le suivi post-transfert

La fin du projet ne signifie donc pas que le produit transféré ne sera pas rapidement confronté à des évolutions. Des validations additionnelles peuvent découler de différents plans d'action d'amélioration élaborés en amont, au cours du projet. Si besoin, le rapport de transfert peut spécifier un besoin de support de la part du site émetteur.

Certains axes d'amélioration concernant notamment la performance (rendement, productivité, temps de cycle...) peuvent avoir été mis en évidence au cours des différents exercices ou prévus avant le déroulement du projet. Ces gains doivent se solder rapidement afin que le produit transféré et donc le projet rapporte toute la rentabilité attendue par le fabricant.



## IV. Les problématiques rencontrées au sein d'un atelier de fabrication lors du transfert d'un produit donné

Le transfert de technologie ayant été utilisé comme référence pour l'écriture de ce travail est réalisé en externe suite à la cession de l'AMM de la spécialité pharmaceutique entre deux entreprises distinctes. Le transfert est non-participatif.

### A. Les caractéristiques et l'organisation de la structure destinataire du produit en transfert

#### 1. Le site

Le site receveur est spécialisé dans la production de formes sèches (poudres, gélules et comprimés, nus ou pelliculés) avec une soixantaine de références dont la majorité sont des médicaments de santé grand public. Cette variabilité importante complexifie l'activité globale du site en demandant une gestion précise du flux afin d'optimiser les temps de production (campagne de production versus réactivité de réponse aux demandes marché). Implanté en France, environ 50% de la production est destinée à l'exportation dans de nombreux pays, dont le Japon et les Etats-Unis, destinations connues pour leurs exigences réglementaires particulières.

Caractéristiques	Avantages	Inconvénients
Exportation dans plusieurs pays	Volumes de production dépendant de plusieurs marchés	Réglementation variable entre chaque organisation de santé Augmentation du nombre d'audits ou inspections
Portefeuille produit varié	Réactivité d'adaptation du flux de production	Complexité de gestion des flux Contraintes plus importantes en zones de production
Formes sèches	Bonne connaissance des procédés de production Procédés robustes	Surcapacité de production mondiale (cf. <i>Figure 1</i> ) Peu de référence encore sous brevets
Santé grand public	Marché équivalent aux produits de grande consommation	Exigences réglementaires du médicament
Site implanté en France	Qualification de la MO (savoir-faire des pays industrialisés)	Coût de la MO Contraintes réglementaires supérieures des pays développés

Tableau 6 : Avantages et inconvénients des caractéristiques principales du site receveur

L'enjeu premier pour un site ayant ces caractéristiques est de rester compétitif sur un marché en surcapacité de production face aux autres entités.

Les unités de production sont différenciées en deux ateliers distincts :

- L'atelier de fabrication où sont produits les semi-finis ;
- L'atelier de conditionnement où une partie de ces SF est mise en boîte sur le site avant distribution.

Dans ce travail, les problématiques exposées ne concernent que l'atelier de fabrication. De ce fait, la structure de l'entreprise n'est pas présentée dans son intégralité et seul l'atelier intéressé est évoqué dans les paragraphes ci-dessous.

## 2. L'atelier de fabrication

Fort de la centaine de personnes qui y travaillent (toute MO confondue), l'atelier de fabrication produit près de 3,5 milliards d'unités par an. Il est classiquement organisé selon les 4 activités retrouvées en production de formes sèches :

- La **pesée** des matières premières ;
- Le mélange des composants afin d'obtenir le grain souhaité à partir des différentes poudres encore appelé **granulation** ;
- La **mise en forme** avec la compression dans le cadre de la fabrication de formes sèches sous formes de comprimés ou la répartition spécifique à la fabrication des gélules ;
- Le « coating » où le comprimé est entouré d'une couche de solution (**pelliculage**) ou de sirop (**enrobage**) dont l'objectif est soit pharmacologique (protection du PA, libération modifiée dans le temps...) soit esthétique (identification par la couleur par exemple).

Dans un contexte entrepreneurial, l'atelier de fabrication est le fournisseur de l'atelier de conditionnement. A l'échelle de l'atelier et basé sur le même principe, chaque secteur est le fournisseur du secteur suivant et est le client du précédent. Une bonne gestion des flux entre chacun d'entre eux est primordiale pour assurer le service attendu : la relation client-fournisseur débute en amont de l'atelier de fabrication et s'étend jusqu'à la distribution sur le marché (patient = client final). Les indicateurs de performance mis en place aident au pilotage de l'activité et ainsi à la gestion de ces flux dans l'atelier.

### 3. Le pilotage des activités

Quotidiennement et à heure fixe, les indicateurs clés de performance (généralement abrégés sous le sigle KPI dans la littérature pour Key Performance Indicator) sont revus et sont utilisés pour piloter les activités de l'ensemble du site. Ils permettent d'identifier de façon claire les écarts aux attendus (objectifs préalablement fixés pour chaque KPI) et de déployer des actions pour leur résolution. Symboliquement, l'image du feu tricolore est utilisée pour remplir les différents indicateurs. Les données notées en vert indiquent visuellement des résultats satisfaisants. La couleur rouge est utilisée pour mettre en évidence les difficultés et nécessitent de mettre en place des mesures correctives ou diverses améliorations. Une nuance entre ces deux états d'un indicateur peut être établie avec l'utilisation de l'orange pour faire ressortir les éléments à surveiller mais n'est pas systématiquement utilisé. Afin de faire le suivi des actions découlant de cette revue des indicateurs, un plan d'action est complété

Etablis à différents niveaux mais sous le même format dans tous les services, les informations sont transmises entre strates hiérarchiques par ce biais :

- Niveau 1 à l'échelle du secteur : réunis le personnel directement impliqué dans les activités de fabrication (les opérateurs et techniciens présents sur les lignes de production pour le cas de l'atelier) ;
- Niveau 2 à l'échelle de l'atelier : partage des informations entre secteurs et services de l'atelier ;
- Niveau 3 à l'échelle du site : remontée des problématiques importantes au comité de direction afin d'informer des dérives en cours et de solliciter l'aide nécessaire si besoin.

Un lien entre les différents niveaux stratégiques existe puisque la performance d'un secteur impacte celle de l'atelier et donc celle du site. A chaque niveau les indicateurs étudiés concernent : la sécurité, la qualité, les délais, les coûts et l'implication du personnel.

### 4. Les indicateurs de performance utilisés

En fonction des services dans l'entreprise, l'indicateur est différent puisqu'il doit être pertinent en fonction du pilotage recherché. Les cibles de chaque KPI peuvent être définies pour les utilisateurs ou à l'échelle du site. Les exemples donnés ci-dessous sont parfois spécifiques au pilotage des activités depuis l'atelier de fabrication.

### a) *La sécurité*

Comme toute industrie manufacturière, la fabrication des médicaments correspond à un environnement de travail potentiellement bruyant et dangereux : manipulation d'engins, équipement avec pièces mécaniques mobiles, sources d'énergie et fluides à risques d'incendie ou d'explosion, manipulation de matières chimiques ou dangereuses, etc...

En outre, la production pharmaceutique génère de nombreux déchets solides, liquides ou sous forme d'émission atmosphérique qui doivent à minima être maîtrisés et au mieux être valorisés afin de réduire cette pollution industrielle. Il est reconnu que les substances médicamenteuses relarguées peuvent avoir un effet toxique sur les organismes vivants (faune et flore). [35]

La sécurité et la santé du personnel ainsi que l'impact environnemental des activités sont non négligeables dans la quête de performance industrielle (cf. §II.B.1). En effet, la productivité d'une usine est dépendante du taux d'absentéisme de son personnel qualifié et doit en ce sens prévenir des maladies professionnelles et limiter le risque d'accident du travail. En matière de protection de l'environnement, l'engagement est renforcé dans certains pays développés comme la France où la réglementation peut condamner les entreprises en cas de manquement à cet égard (contravention, interdiction d'exploitation...).

Un ensemble de mesures de protection sont donc mises en place pour répondre aux différentes contraintes :

- Etude des locaux et des installations visant à l'isolation des activités, au confinement des risques, à l'assainissement de l'air et au traitement des déchets ;
- Mise en place de protection sur les équipements et mise à disposition d'équipements de protection individuelle (EPI) ;
- Sensibilisation aux risques et formation du personnel.

Bien que sous la responsabilité du service HSE, la sécurité doit être la préoccupation de tous les services de l'usine. L'encart sécurité permet quotidiennement le relevé de situations identifiées comme à risques par le personnel. Le suivi de ces remontées permet de les comptabiliser et d'identifier les actions correctives et préventives simples à mener à l'échelle du service ou les points plus complexes à adresser au service ayant les compétences de résolution (services techniques, HSE...). Un management

visuel de ces données peut utiliser des cartes colorées selon la gravité du risque identifié :

- le vert pour la remontée de signaux faibles ;
- l'orange pour le presque accident ou le soin ;
- le rouge pour l'accident avec arrêt de travail.

La communication autour de ces situations permet d'informer le personnel et favorise une vigilance permanente de chacun. En effet, l'identification des risques et l'anticipation des situations dangereuses permettent de mettre en place les corrections adéquates pour éliminer le potentiel danger et ainsi d'atteindre l'objectif visé qui est d'éviter l'accident.

Toutes les mesures mises en place, notamment les nombreux EPI visent en première intention la protection du personnel. Ceci engendre également en retour la protection des matières contre une contamination humaine accidentelle (MP, SF, PF) et ainsi travaille conjointement à la réussite de l'indicateur suivant. [35]

#### *b) La qualité*

Cette partie permet d'évoquer les problèmes rencontrés autour de la thématique qualité.

La qualité étant au cœur des activités pharmaceutiques, les indicateurs sont d'une variabilité importante en fonction des besoins liés à l'activité du service.

Voici quelques exemples de KPI utilisés :

- Nombre de déviations :
  - o Emises : quantité journalière d'écarts aux standards constatées (anomalies liées au produit ou non-conformité au système relatif aux BPF).  
Un classement selon la criticité de l'anomalie est effectué et parfois, seul un type de déviation peut être comptabilisée (majeure par exemple).
  - o Clôturées en moins de 30 jours : investigation de la cause racine effectuée dans le délai imparti (référence site).

- Right First Time ou RFT : nombre d'éléments « bons du premier coup » favorisant un bon flux de libération
  - o Nombre de lots produit sans apparition de déviation et sans retraitement (reprocessing, reworking).
  - o Nombre de dossiers de lot acceptés, sans correction à apporter après revue.

A l'inverse, les dossiers de lot en attente de libération peuvent aussi être comptabilisés : dossier incomplet avec manque de résultats CQ, de corrections par la production ou en attente de clôture de déviations.

- Temps de cycle : durée écoulée entre la première étape de production et la libération finale du produit.
- Nombre de réclamations : retours négatifs des clients (site de conditionnement, centre de distribution, patients...)
- Taux de clôture à date prévue : réalisation d'actions en respectant les dates initialement prévues
  - o CAPA : actions correctives ou préventives mises en place dans les conditions adéquates.
  - o CC : changements effectués dans les temps voulus.

Ces deux indicateurs sont souvent exprimés à l'échelle mensuelle.

Les indicateurs les plus facilement interprétables pour un atelier de fabrication restent le nombre de déviations émises quotidiennement et les RFT. Ces éléments peuvent impacter le temps de cycle et donc les délais de production.

### c) *Les délais*

Dans la rubrique « Délais », l'indicateur est le plus souvent utilisé pour mettre en évidence le respect des différentes échéances :

- L'utilisation adéquate des temps alloués aux différentes tâches ;
- La réalisation des actions aux dates planifiées.

Dans le cadre des activités de production, l'adhérence au planning est suivie quotidiennement. Elle concerne essentiellement la disponibilité des lots en temps voulu et s'évalue par le nombre de lots en avance ou en retard par rapport au calendrier prévisionnel de production à date. A petite échelle, le maintien du planning est suivi indépendamment pour chaque service (niveau 1 cf. §IV.A.3). En ajustant la vue à la strate supérieure (niveau 2 et 3), l'indicateur fait l'interprétation de l'activité

globale de ou des ateliers et/ou peut se focaliser sur les données du secteur ou service identifié comme goulot d'étranglement.

Cet indicateur peut être utilisé pour assurer le suivi des besoins annexes, hors flux produit, en lien avec les activités d'un service support. En exemple, la revue des dossiers de lots doit être réalisée au plus près des activités de fabrication pour ne pas bloquer le flux de libération des produits. Ainsi, chaque service, production, assurance qualité et contrôle qualité, doit réaliser les tâches qui lui incombent dans un délai standard, défini au préalable.

Le respect du planning est indispensable dans un schéma client-fournisseur : les retards accumulés en amont ayant une incidence sur la planification des activités suivantes. Au sein d'une même entreprise, le client interne étant représenté par le secteur ou le service en aval, la performance temporelle du service en début de chaîne influence généralement celle des autres secteurs et donc joue sur la performance de l'entité globale. Le respect des délais est primordial dans la course à la performance d'une entreprise puisque celui-ci, à l'instar des critères de réussite d'un projet, a un impact direct sur les coûts (§II.C.2).

#### *d) Les coûts*

La rentabilité d'une usine de production est directement liée au rapport entre les bénéfices et les coûts que les activités engendrent. Dans cet onglet, les KPI sont liés à ce ratio.

Pour un atelier, l'activité produite est le reflet des gains (se rapportent aux bénéfices) et peut s'interpréter grâce :

- Aux volumes produits par rapport à l'attendu : ils peuvent être exprimés, à date, en pourcentage journalier ou en pourcentage cumulé tout au long du mois.
- A la valeur ajoutée des biens produits : ils peuvent aussi s'exprimer en pourcentage quotidien ou cumulé mensuel par rapport à l'attendu.

L'expression de ces données sous format mensuel (à date) participe à mettre en évidence les pertes financières liées aux retards ou les gains liés à l'avance par rapport au planning de production. L'influence des délais sur les coûts est retrouvée ici.

Les rendements de production, c'est-à-dire la quantité effectivement produite rapportée à la quantité maximum théorique, peuvent aussi être utilisés comme indicateur de la performance financière.

La rationalisation des coûts est dépendante de deux facteurs principaux : les ressources humaines et les ressources matérielles.

Des coûts imprévus sont imputables aux pannes des équipements. Différents taux permettent d'exprimer leur impact sur l'occupation d'un équipement et donc sa performance mais le plus connu reste le TRS ou taux de rendement synthétique.

La MOD doit être consacrée aux activités de valorisation c'est-à-dire de production :

- La productivité, élément important de performance, est dépendante du temps passé sur chaque activité par rapport au temps prévu (gammas).
- La bonne répartition de la main d'œuvre peut être exprimée par le pourcentage des heures de MOD occupé sur une activité hors production (heures non allouées).

#### e) *L'implication*

Ce dernier item intitulé « Implication » concerne tout ce qui a trait à l'humain. En fonction de l'échelle de temps du KPI, il prendra différentes formes.

Il peut renvoyer à l'investissement des intervenants pour réussir l'accomplissement d'objectifs communs. L'efficacité d'une entrevue quotidienne autour des KPI repose sur le respect de certaines règles qui peuvent elles-mêmes être interprétables comme des KPI :

- **Durée** : Une réunion est définie par un horaire de démarrage et une durée. La ponctualité des participants est requise pour respecter le temps imparti. Les éléments discutés doivent être concis et pertinents pour l'ensemble des participants. Les sujets abordés mènent à une prise de décision ou à l'identification d'un besoin particulier, sinon une réunion spécifique est prévue en action pour ne pas empiéter à tort sur l'agenda des personnes non concernées.
- **Présence des participants** : La liste des services concernés par cette routine est définie et communiquée afin que chacun puisse être représenté par un membre de l'équipe ou par une tierce personne à qui les informations adéquates ont été transmises. La présence du personnel concerné est nécessaire à l'avancée des actions qui peuvent être définies en fonction des résultats.
- **Taux d'avancement** : Les actions identifiées lors des points précédents doivent être traitées à date. Si un point bloquant est identifié, il doit être partagé en justification du retard et pour sollicitation de l'aide souhaitée.



Interprété à une échelle de temps différentes, ce KPI peut aussi refléter d'autres paramètres qui influenceront la performance. Par exemple, l'avancement mensuel de développement des compétences du personnel peut s'exprimer par le nombre de personnes en formation ou formées par rapport à un objectif défini de polycompétence à développer en intra-secteur ou intra-atelier. Annuellement, la performance d'une entreprise peut se faire par interprétation de sa masse salariale, le besoin en main d'œuvre évoluant en règle générale proportionnellement au besoin exprimé par les clients.

Les listes des indicateurs présentés est non exhaustive. Les KPI sont des données de pilotage à adapter en fonction des besoins et des activités du service et plus globalement de l'entreprise.

## B. Les contraintes rencontrées lors du transfert de produit pour chaque indicateur

### 1. Sécurité, Santé

#### a) *Apparition d'irritation cutanée*

Dans une période relativement courte, plusieurs soins ont été enregistrés à l'infirmierie pour rougeur cutanée sur des zones corporelles non protégées par la tenue d'usage en zone process (visage et cou). Rattachés à différents secteurs d'activité de l'atelier, les personnes concernées avaient pour point commun d'avoir participé à la fabrication des lots d'essai dudit produit en transfert. Cependant, toutes les personnes ayant œuvré sur le produit n'étaient pas concernées par cette apparition d'effets indésirables.

Aucune information sur une potentielle réactivité de ce type n'avait été communiquée par les fournisseurs de matières premières ni par le site donneur. Aussi, aucune mesure de protection particulière n'était instaurée dans les locaux de l'ancien producteur. Ainsi, aucune mesure particulière n'avait été déployée sur le site destinataire.

Pour faire suite à ces incidents, une investigation HSE a été menée et avait pour objectif de mettre en évidence les différences d'exposition au produit selon le type

d'opération effectuée. Cette étude a pris la forme d'un gemba<sup>7</sup> à chaque étape du procédé. Le REX des opérateurs dans les box de production, au moment de l'action de production, reste l'analyse la plus pertinente pour mettre en évidence les activités comportant un risque.

Secteurs d'activité	Habillage <sup>8</sup> en fonction de l'opération		Soins enregistrés	Remarques
<b>Pesée</b>	Phase excipients	Combinaison Masque FFP3	Non	NA
	Phase PA	Combinaison Cagoule ventilée	Non	Protection optimale : aucune zone corporelle exposée
<b>Granulation</b>	Toutes opérations sur le produit	Surblouse Masque FFP3	Non	Opérations en équipement clos sans contact avec le produit
	Nettoyage	Surblouse Masque FFP3	Oui	Génération de nuage de poussière
<b>Compression</b>	Surveillance	Surblouse Masque FFP3	Non	Pas de contact avec le produit
	Réglage Nettoyage	Surblouse Masque FFP3	Oui	Génération de nuage de poussière
<b>Pelliculage</b>	Toutes opérations	Surblouse Masque FFP3	Non	Produit comprimé et dépoussiéré

Tableau 7: Relevé d'informations pour enquête irritation cutanée (produit en transfert)

L'enquête a statué que les opérations de nettoyage, notamment de dépoussiérage sont génératrices de nuage de poussières favorisant l'exposition aux poudres. Cette exposition est à l'origine de l'irritation des zones corporelles non protégées. Cependant, le problème n'est pas rencontré sur les étapes de pesée où l'opérateur est en contact direct avec les MP. Du fait que l'habillage ne soit pas plus complet sur la phase de pesée des excipients et qu'aucun événement n'ait été rapporté, ces MP n'ont pas été mises en cause. Par déduction, le PA a été incriminé comme substance irritante. En revanche, la protection de l'opérateur étant supérieure sur la phase de pesée du PA, aucun événement n'a été identifié à cette étape non plus. Il a été conclu

<sup>7</sup> Le terme japonais Gemba se traduit par « là où se trouve la réalité » [3]. Dans une démarche d'amélioration continue en industrie, le gemba renvoie à une analyse réalisée sur le terrain afin d'être au plus proche de l'activité étudiée.

<sup>8</sup> Le port des chaussures de sécurité, des lunettes de sécurité et des gants est obligatoire pour tout intervenant pénétrant dans un box en cours de production et n'est pas mentionné pour chaque étape.

que la protection était suffisante sur cette étape puisqu'elle recouvre intégralement le cou et le visage, seules zones corporelles exposées en tenue process.

L'efficacité du port d'un EPI de type cagoule étant démontrée pour l'opération de pesée du PA, cette solution a été retenue comme protection supplémentaire sur les opérations à risques. Un investissement particulier a été débloqué pour le déploiement de ces équipements. Une cagoule individuelle a donc été distribuée à chaque opérateur formé sur le procédé.

Ces dépenses représentent un coût additionnel non budgétisé pendant les premières étapes du projet. Elles auraient pu être anticipées si le site donneur avait communiqué cette spécificité concernant le PA. Ce point souligne l'importance de la transmission de données exhaustives par le site émetteur. En effet, ces éléments sont primordiaux pour une bonne évaluation des risques par le site receveur en amont du transfert.

#### *b) Consigne de sécurité non adaptée*

Le produit en transfert est un comprimé enrobé. Le procédé d'enrobage permettant de déposer les différentes couches de sucre à sa surface est identifié comme critique avec un risque élevé de collage des comprimés à l'intérieur de la turbine. Afin d'éviter ce phénomène, du talc est introduit au besoin entre les phases de pulvérisation de solution sucrée. Cette introduction est réalisée manuellement par l'opérateur de sorte à cibler la zone où le talcage est nécessaire. Elle est réalisée à travers la trappe disponible sur le hublot, à proximité de la rampe d'enrobage par introduction de la main voire du bras dans l'équipement en fonctionnement.

Cette pratique de talcage manuel a été remontée comme situation à risques par les opérateurs lors des revues de KPI de Niveau 1 dans l'encart sécurité. Leur hypothèse autour d'un potentiel risque est liée au fait que les turbines de pelliculage sont toutes identifiées d'un pictogramme identifiant un risque d'écrasement des mains (Figure 7). Cet affichage ferait référence depuis 2008 environ (date d'affichage) à une interdiction d'introduction de la main dans l'équipement.



*Figure 7: Pictogramme affiché sur les turbines de pelliculage*

Ce risque n'a pas été identifié comme tel lors de l'analyse HSE réalisée au démarrage du projet. Alors, afin de répondre aux interrogations du personnel de production, plusieurs recherches ont été menées.

<b>Etude technique</b>	Recherche de solutions techniques <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sans introduction de la main ou du bras dans l'équipement</li> <li>- Distribution ciblée du talc</li> <li>- Espace disponible réduit</li> </ul> ⇒ Pas de solutions techniques identifiées comme répondant à tous les critères
<b>Historique ayant mené à l'affichage</b>	Non connu du personnel sur ligne Information non disponible dans la documentation du secteur Poursuite de l'investigation auprès d'anciens membres de l'équipe : accident en 2008. Tentative de fixation d'un organe de l'équipement pendant la rotation <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Situation dangereuse identifiée par rapport aux pièces mobiles de l'équipement. Non comparable au besoin actuel.</li> </ul>
<b>Mise en situation</b>	Personne de grande taille utilisée en référence (longueur des bras proportionnelle à la taille) Introduction du bras en situation identique avec équipement à l'arrêt Recherche des points de contact avec l'équipement <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Pas d'identification de zone où la main/le bras peut être happée par le tambour en rotation.</li> <li>⇒ Pas d'intervention sur organe en mouvement</li> <li>⇒ ABSENCE DE RISQUE</li> </ul>

Tableau 8 : Démarches effectuées en réponse à la problématique d'introduction manuelle dans un équipement en rotation

Une recherche de solution technique a été entreprise en première intention. Cette option aurait permis de simplifier voire de supprimer l'intervention humaine et aurait pu conduire à une optimisation du procédé en réduisant la variabilité inter-opérateur. Cependant, aucune solution n'est apparue satisfaisante.

En deuxième intention, l'introduction manuelle devant être maintenue, le niveau de risque réel a été étudié. Pour cela, un nouveau gemba a été réalisée en présence des utilisateurs afin d'identifier les risques réels sur l'équipement. L'historique a prouvé que l'affichage en place n'était donc pas adapté aux risques réels sur cet équipement. Aucun risque d'écrasement n'est identifié, cependant, le risque peut demeurer sur d'autres équipements du secteur. En ce sens, l'intervention HSE devra se compléter d'une même analyse en situation réelle sur chacun des quatre autres équipements disponibles dans la zone.

Une sensibilisation plus précise a été construite avec un support vidéo pour l'opération de talcage manuel et est accompagnée de la présentation des résultats d'analyse du

risque lors des phases de formation. Les affichages sur les équipements seront revus en fonction du résultat des investigations sur place.

Une nouvelle turbine sera installée afin d'augmenter la capacité du secteur. Prévus notamment pour réalisation des procédés d'enrobage, le fournisseur de ce nouvel équipement a été sollicité sur la possibilité d'introduction du talc par un autre moyen. Malheureusement, ce dernier n'est pas en mesure de répondre favorablement à cette requête.

Aucune amélioration technique n'est a priori envisageable pour répondre à la problématique ce qui a conduit à faire apparaître ce sujet comme irritant à plusieurs reprises. L'impact mesuré était essentiellement sur un autre KPI avec une baisse de l'implication du personnel de production du secteur concerné. Dans ce cas, l'enquête déployée a permis de répondre à la problématique de sécurité. Outre une sollicitation des ressources humaines des services HSE, technique, procédé et production plus importante, la problématique n'a pas grande influence sur le déroulement global du projet mais souligne l'importance de l'évaluation HSE lors d'un transfert.

## 2. Qualité

### a) *Nettoyages non-conformes*

L'étape de pelliculage permet le dépôt d'une pellicule gastro-résistante sur le comprimé. L'enchaînement du pelliculage entre deux étapes d'enrobage nécessitant du changement de matériel (rampe et flexibles), un nettoyage complet de l'équipement avait préalablement été envisagé. N'étant pas identifiée comme situation « worst-case », la phase de nettoyage choisie consistait en la réalisation d'un nettoyage en place standard dont la recette est validée sur l'équipement pour l'ensemble des autres produits pelliculés. Le contrôle de l'absence d'impact sur la VN aurait consisté en une simple vérification sur un seul prélèvement de l'absence de PA et de détergent sur les parois de la turbine après cette étape de pelliculage.

Lors des premiers essais de nettoyage post-pelliculage, le critère visuel de propreté n'était pas atteint car la turbine présentait de nombreux reliquats de matières sous formes fibreuses (plaques blanches). En effet, cette pellicule présente des caractéristiques particulières pour assurer son rôle fonctionnel dans le médicament et le NEP utilisé, malgré l'utilisation d'un détergent, semble inefficace. Après plusieurs essais non fructueux et ayant contraint le personnel à nettoyer manuellement

l'équipement, une aide extérieure à la société a été sollicitée pour résoudre ce problème. Le fournisseur de détergents a réalisé une étude de désintégration de la matière dans les divers agents de nettoyage disponibles sur site (Figure 8).

Test Reference	Product	Dose (% w/w)	Time (min)	T° (°C)	Results
T0	Citric Acid	3,0	60	60	No change
T1	AK10	3,0	30	60	Complete removal of residue
T2	Cosa CIP 92	3,0	20	60	Complete removal of residue
T9	Cosa CIP 92	2,0	45	60	Complete removal of residue
T10	AK10	2,0	80	60	Complete removal of residue

Figure 8 : Essais de désintégration de la matière selon la dose et le temps de contact en fonction du détergent utilisé

Les résultats transmis par le laboratoire extérieur ont permis à une équipe pluridisciplinaire de travailler sur la création d'une nouvelle recette de NEP.

	Méthodologie retenue	Résultat
<b>Essai A</b>	T1 : même détergent en quantité plus importante (3% vs 0,3%)	<i>Non réalisé</i> Risque environnemental <sup>9</sup>
<b>Essai B</b>	Solution de repli : utilisation successive de deux détergents en quantités habituelles (0,3%)	<b>NCF</b> Allongement considérable du temps de nettoyage sans nette amélioration du résultat visuel
<b>Essai C</b>	T2/T9 : Changement de détergent, utilisation en quantité plus importante et durée de barbotage allongée (T9 retenue pour utilisation de 20L soit 2% de détergent avec accord HSE et contrôle de la STEP)	<b>NCF</b> Amélioration du résultat visuel Pas d'impact sur la STEP
<b>Essai D</b>	T9 maintenue : ajout d'une phase manuelle en démarrage de NEP (dégrossissage à l'eau chaude du tambour)	<b>CF</b> Résultat visuellement propre Réalisation de la VN

Tableau 9 : Chronologie des différents essais de nettoyage menés post-pelliculage gastro-résistant

L'évolution de la recette de nettoyage a conduit à la création d'un CC d'optimisation de nettoyage à cette étape du procédé afin de tracer les tests et les résultats de VN.

<sup>9</sup> Quantité de détergent multipliée par 10 soit équivalente à 30L pouvant entraîner l'incapacité de traitement d'un tel volume par la station des eaux usées si plusieurs nettoyages simultanés ont lieu sur site : risque de pollution par déversement dans le cours d'eau à proximité.

Dans ce cadre, les prélèvements de PA, de détergent et microbiologique ont été réalisés. La recherche du détergent utilisé n'est pas réalisée par le laboratoire CQ du site mais par un prestataire. Les résultats nécessitent neuf jours de délai avant communication et autorisation de réutilisation de l'équipement. Entre les différents essais réalisés, la perte de capacité sur l'équipement aurait été supérieure à un mois de production. En effet, il faudrait au minimum, 3 x 9 jours soit 27 jours calendaires d'attente cumulée pour avoir les résultats nécessaires pour la VN qui nécessite trois résultats conformes distincts. Pour réduire ce temps d'attente, il est possible de prendre le risque économique de produire sur l'équipement sans attendre les résultats. Le risque encouru est la destruction du lot si les analyses mettent en évidence des traces de détergent en quantité supérieure aux normes requises (ce qui signifierait que l'étape de rinçage n'est pas suffisante). Pour contrer ce risque, la solution retenue est de procéder à un second nettoyage de l'équipement en utilisant la recette de NEP déjà validée (avec le détergent initial)<sup>10</sup>. Ce nettoyage complémentaire permet d'annuler le risque de traces résiduelles du nouveau détergent et d'obtenir une propreté microbiologique déjà vérifiée. Ainsi, le temps d'attente avant réutilisation de l'équipement correspond au temps de déroulement du NEP soit environ huit heures. Ainsi au cumulé, la perte de capacité sur l'équipement est théoriquement réduite à 24 heures minimum (3 x 8 heures) soit une journée de production.

En réalité, le temps perdu est bien supérieur à cette estimation car la réalisation de la VN a nécessité la production de sept lots et non seulement trois. Une perte de capacité de 56 heures soit plus de deux journées de production sur une turbine chargée à 100% n'est pas négligeable.

Cette problématique de nettoyage a principalement mis à risque la qualité du produit par manque de réelles compétences techniques liées aux activités de nettoyage sur le site. Pour donner suite à cela, des discussions sont en cours pour définir les responsabilités de chaque service afin d'optimiser le processus de suivi et de mise en place. Il n'est pas rare dans l'industrie pharmaceutique que les sociétés face appel à un intervenant extérieur, expert dans ce domaine, mais cette prestation a un certain

---

<sup>10</sup> Cette stratégie d'enchaînement des nettoyages n'est pas envisageable lors du premier essai de nettoyage pour VN d'un nouveau produit, des résultats conformes doivent déjà être disponibles pour venir appuyer l'argumentation.

coût. Le projet en lui-même est impacté par cette situation qui a conduit à la sollicitation supérieure des ressources disponibles mais peu efficaces car non compétentes puisque non expertes. L'enchaînement d'un nettoyage complémentaire a rallongé le temps de cycle du produit dans le secteur, déjà très long, et a réduit la disponibilité d'occupation de l'équipement pour des activités à forte valeur ajoutée. Le manque de flexibilité des activités support travaillant en horaires non continues comme l'atelier de fabrication n'a pas aidé à réduire le temps perdu sur ces étapes de nettoyage. Ces éléments jouent directement sur le respect du calendrier projet.

Pour finir, plusieurs sociétés prestataires ont été sollicitées sur le sujet et le coût de ces activités externes viennent en suppléments des prévisions budgétaires.

#### *b) Contrôles d'aspect non-conformes*

Lors du lancement d'un projet de transfert, les connaissances et compétences déjà maîtrisées sur site constituent le socle sur lequel vont venir s'étayer les éléments différant ou même les nouveaux travaux.

L'enrobage est un procédé anciennement connu sur site mais non réalisé depuis de nombreuses années à la suite de l'arrêt de production de la référence concernée. Il s'agissait d'un comprimé de taille relativement grosse et ne comptant qu'une seule couche de sirop. Nombreux documents utilisés lors de la production de ce médicament étaient encore disponibles dans les systèmes au démarrage de ce nouveau projet de transfert d'un produit enrobé. D'autres documents sont aussi disponibles concernant l'impression unitaire, autre étape du procédé de fabrication du produit à transférer. En effet, quelques années en arrière un projet d'impression sur gélule s'était déroulé sur site. Le projet n'ayant pas complètement abouti, cette étape n'est pour l'heure pas réalisée en interne mais une partie de la documentation nécessaire est déjà existante.

Le contrôle d'aspect des unités d'un lot entre dans la catégorie des IPC réalisés par le personnel de production sur ligne. Dans la documentation mère disponible évoquée plus haut, se trouvent des documents qualité comme les grilles d'analyse macroscopique des comprimés. Ces formulaires comportent pour chaque défaut possible un niveau de qualité acceptable. Noté NQA, c'est un nombre d'unités défectueuses à ne pas dépasser dans l'échantillon étudié. Le nombre d'unités acceptables évolue en fonction de la criticité du défaut. Ce test est réalisé à la fin de chaque étape sur un échantillon de taille définie par rapport à la taille du lot, notamment



grâce à l'application de la norme ISO 2859 « *Règles d'échantillonnage pour les contrôles par attributs* ».

Ces documents existants déjà sur site pour l'enrobage et l'impression, la décision a été prise de les réutiliser sur la nouvelle spécialité. Lors de la réalisation des premières productions, ces analyses macroscopiques ont affiché à plusieurs reprises des résultats non conformes. L'apparition de récurrence a conduit l'équipe projet à s'interroger sur cette problématique dans deux groupes de travail distincts et pluridisciplinaires (comptant des représentants de la production, de l'AQ et de PPM). Pour les contrôles aux phases d'enrobage, les causes de non-conformité relevées étaient liées à l'aspect purement esthétique du comprimé sans impact sur sa fonctionnalité. Le défaut le plus récurrent étant un surplus de matière, plus ou moins important, en surface du comprimé. Ce phénomène est la résultante de collage sur les étapes d'enrobage. Le procédé étant composé d'une succession d'enrobages qui aboutit au doublement de volume du comprimé, l'aspect de surface peut s'améliorer au fil des dépôts de substances sirupeuses. Sur cet argumentaire, l'Assurance Qualité acceptait la poursuite du flux de production. En somme, le groupe de travail a conclu que le seuil de NQA ne semblait pas adapté à la véritable criticité du défaut notamment en fonction de sa taille.

A l'étape d'impression, les seuils de NQA étaient dépassés car plusieurs défauts étaient regroupés sous des termes génériques. Par exemple, le défaut « comprimé taché » englobe aussi bien les tâches de toute taille d'encre, matière inhérente au procédé, que les tâches exogènes (autres produits, tâches d'huile mécanique...) qui évoque une contamination. Dans ce cas aussi, la conclusion est que la criticité du défaut n'est pas toujours adaptée.

Les tests réalisés en cours de production visent à assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité d'un médicament. Un défaut esthétique ne peut pas être rédhibitoire (hors marché japonais) s'il n'entraîne aucun risque pour le patient. C'est sur ce principe que la criticité de chaque défaut a pu être réétudiée sur les deux grilles de contrôle. Un autre critère important a été pris en compte lors de cette réévaluation : la probabilité d'apparition de réclamations en fonction du marché (exemple de l'impression unitaire de comprimés pour le marché des USA). Aussi, certains défauts se sont vus séparés en plusieurs sous-parties selon leur taille.

Dans le cas d'un transfert, le produit est déjà sur le marché et cela représente un avantage indéniable pour connaître le niveau de qualité accepté par les patients et possiblement les causes de réclamations (si communiquées par le site émetteur). Ces données doivent être utilisées pour éviter de mettre en place des paramètres trop restrictifs, source de surqualité.

En parallèle de la remise à niveau des formulaires, une (re)formation du personnel de production a été déployée afin qu'ils puissent maîtriser et comprendre ces différentes évolutions. Cette sensibilisation est importante puisque des NQA justes aident à la mise en évidence de la non-maîtrise ou de la dérive du procédé dans le temps. Les opérateurs peuvent ainsi les utiliser comme un véritable outil d'amélioration.

Le projet permet la mise en place des outils de pilotage et suivi de la qualité du produit en transfert. Leur choix est déterminant pour la réussite du projet mais aussi pour la pérennité des productions de routine à venir. Dans cet exemple, cet outil qualité non adapté a conduit notamment à des difficultés de validation des différents procédés concernés. Pour l'impression par exemple, la qualification d'un équipement supplémentaire de séchage pour lutter contre l'apparition de tâches a complexifié un procédé nouveau encore non maîtrisé. Hormis le rallongement des délais de réalisation et les coûts supplémentaires attribués au projet, le phénomène le plus risqué est d'instaurer une surqualité permanente qui aura un impact permanent sur les performances de production dudit produit.

### 3. Délais

#### a) *Matériel non adapté*

Le procédé d'enrobage correspond à la pulvérisation d'un mélange à base de sucre. Cette solution est préparée en amont de l'étape de pulvérisation pendant la phase dite de préparation P. Les temps dédiés à cette étape de préparation font partie intégrante de la gamme d'un produit puisque des heures MOD y sont consacrées (cf. §III.A.3). En général cependant, la préparation des solutions de pelliculage est réalisée en temps masqué. Elle n'est donc pas intégrée dans le décodage des besoins en main d'œuvre et seules les heures prévues sur l'équipement soit le temps d'occupation machine est pris en compte lors de l'élaboration du planning.

Les solutions sont préparées dans des locaux dédiés à la préparation à l'intérieur de cuves mobiles ou dans des cuiseurs fixes qui nécessitent le transfert dans une cuve

mobile pour être acheminée dans le local de la turbine. La préparation peut aussi se faire directement dans le box d'utilisation si le matériel est fixe. Le matériel de préparation d'un sirop doit être équipé d'éléments d'agitation et de chauffe pour maintenir l'homogénéité du sirop ainsi que sa température.

Pour la fabrication du médicament en question, la préparation est réalisée en cuves mobiles de 70 ou 150 litres. Le procédé ne compte pas moins de quatre sirops différents mettant en œuvre des quantités relativement importantes de MP. En effet, les sirops contiennent une proportion d'eau nettement inférieure à celle en matières sèches. Le système d'agitation correspond à une défloculeuse et n'est pas adéquat pour mélanger cette quantité importante de matières ni pour homogénéiser un sirop d'une telle viscosité. De plus, les MP comme le talc sont très peu hydrosolubles ce qui n'améliore en rien la problématique autour de cette pâle d'agitation. L'introduction d'un tel excipient doit se faire progressivement, par ajout successif de toutes petites quantités après homogénéisation du mélange.

Du côté du système de chauffe, ce dernier ne permet pas d'atteindre aisément les températures requises pour la préparation. L'équipement est initialement prévu pour un maintien au chaud plutôt qu'une montée en température. De ce fait, les 70°C souhaités pour débiter l'introduction des matières sèches sont atteints en plusieurs dizaines de minutes voire en quelques heures pour les plus gros volumes d'eau.

La résultante de ces deux paramètres inadaptés au besoin d'utilisation est un allongement considérable des temps de préparation des solutions sirupeuses jusqu'à près de trois fois le temps initialement estimé (Tableau 10).

Temps de préparation	Estimé	Réel
Sirop 1	X h	3,5X h
Sirop 2	X h	1,5X h
Sirop 3 <sup>11</sup>	X h	2,5X h
		2,5X h
Sirop 4	X h	1,5X h
Total des temps de préparation	4X h	11,5X h

Tableau 10 : Comparaison des temps estimés et réels de préparation des sirops d'enrobage

<sup>11</sup> Pour donner suite à des problèmes de collage important en cours de pulvérisation et ayant un impact sur la qualité finale des comprimés (formation de surplus de grosse taille), l'enrobage 3 a dû être scindé en deux étapes distinctes : enrobage 3a et enrobage 3b séparés par une vidange et un nettoyage partiel de la turbine.

Cette augmentation du temps de préparation joue considérablement sur le temps de fabrication à cette étape et sur la méthode de planification qui ne peut être réalisée comme pour les autres produits. Les temps de production sont tellement rallongés que la gamme planning a été modifiée en cours d'année pour correspondre au temps réel d'occupation de l'équipement. Sans cette intervention, l'équipe de production n'était pas en mesure d'être adhérente au planning.

Afin de limiter ces conséquences et dans l'espoir d'améliorer la situation, une VSM a été menée. La Value Stream Mapping ou cartographie des flux est une démarche Lean utilisée pour identifier les activités à valeur ajoutée dans l'objectif d'organiser celles sans valeur ajoutée en temps masqué ou de réduire voire supprimer celles qui sont chronophages à tort. Malheureusement le gain hypothétique issu de cet exercice ne serait que de 55 minutes par préparation de sirop. La problématique étant de cause matérielle, une amélioration de la composante organisationnelle n'a que peu d'impact. Malgré la VSM, la situation reste compliquée et non viable en routine sur un équipement chargé en surcapacité. Le matériel en place ne peut être utilisé en l'état et un investissement économique devait être envisagé. Pour cela, deux solutions apparaissaient :

- A moyen terme, la modification des cuves de préparation
- A long terme, l'achat de nouveau matériel pour la préparation.

Le choix s'est porté sur la seconde option. Même si le délai est beaucoup plus long, la probabilité d'atteindre les résultats escomptés est meilleure. Le CCU a été rédigé dans une optique d'installation d'un cuiseur fixe dont les capacités, thermiques notamment, sont bien plus performantes. Les cuves mobiles disponibles seront réutilisées pour faire le transfert des sirops vers la turbine. Les délais de mise en place sont supérieurs à six mois. Alors, pour alléger la charge de la turbine et assurer les volumes de production, la validation d'un des produits déjà en routine a été débutée sur un autre équipement.

L'économie escomptée en réutilisant du matériel d'occasion a eu l'effet inverse dans le cas présenté et souligne le fait que la réussite technique d'un projet passe nécessairement par le choix du bon matériel et des bons équipements.

*b) Non utilisation du matériel prévu*

Les temps de traitement T définis dans les gammes (cf. §III.A.3) sont dépendants de la performance de l'équipement utilisé. Lors d'un transfert de produit, l'équipement le plus productif et adapté au besoin est alors sélectionné comme référent pour chaque étape du procédé. En effet, afin de réduire le CRI, les temps de production les plus courts sont à privilégier. C'est ainsi que les gammes sont généralement définies. Cependant, pour assurer la production en cas de problème technique ou de surcharge de production, il est nécessaire qu'un produit soit validé sur plusieurs équipements (back up).

Dans le cadre du projet de transfert, une nouvelle presse à comprimer a été installée. Dans l'objectif d'assurer de gros volumes en un temps minimum, cette presse est constituée de deux postes de compression. Sa cadence maximale sur le produit en transfert peut atteindre jusqu'à 400 000 comprimés à l'heure. Le temps estimé T<sub>1</sub> a été calculé sur cette base :

$$T (h) = \frac{\text{Nombre d'unités théoriques d'un lot}}{\text{Cadence}}$$

Choisie comme équipement de référence à valider en première intention, les lots d'essais ont été confectionnés sur cette presse à comprimer en double poste. Les analyses unitaires de teneur ont malencontreusement présenté des anomalies : résultats à tendance faible en concentration avec une non-homogénéité de teneur en PA entre les comprimés. Diverses investigations sous forme de 5M ont été menées sur la presse et à l'étape en amont de granulation afin d'identifier les causes empêchant d'atteindre les spécifications. Hélas, ces études se révèlent être encore sans succès probants bien que des améliorations soient apparues par correction de petits éléments sur la méthode (procédé) ou encore le matériel. Dans ces conditions peu satisfaisantes, de nouveaux tests ont été réalisés sur une presse de technologie équivalente mais en simple poste. De meilleurs résultats ont été obtenus et dans l'urgence du planning, la décision a été prise de valider le produit sur ce format d'équipement, qui initialement devait être la presse « backup ». Les tentatives de validation sur la presse à double sortie sont reportées à une date ultérieure.

Ce changement d'équipement a pour conséquence directe une réduction de la cadence de production. La plage validée est de 150 000 comprimés à l'heure du fait

de la présence d'un seul poste de compression et d'une diminution de cadence dictée par la problématique de concentration. Le temps validé  $T_2$  est supérieur au temps estimé  $T_1$  avec un facteur supérieur à 2,5. Avec un tel écart dans le délai de réalisation d'un lot, la gamme a été modifiée afin de ne pas pénaliser l'adhérence au planning en routine.

Dans cet exemple, la contrainte qualité conduit à la non-utilisation de l'équipement initialement prévu et donc au rallongement des temps de production. Les coûts étant proportionnellement influencés par les délais, la réalisation d'un lot est plus coûteuse que prévu.

#### 4. Coûts

##### a) *Rendement non-conforme et hors spécifications*

Les BPF requièrent le suivi des rendements finaux et en cours de production sur les étapes pertinentes. En effet, un résultat en dehors des normes attendues peut mettre en évidence une perte de matière ou un problème non décelé lors de la production [22]. Les spécifications concernant le taux de rendement sont notifiées dans le dossier de lot afin de réaliser un bilan comparatif. Un écart à ces valeurs doit faire l'objet d'une investigation dans une déviation.

Les rendements sont de ce fait un paramètre de performance retrouvé dans les revues annuelles des produits au même titre que les paramètres critiques.

Pour le produit en transfert, les rendements attendus doivent être supérieures à 98% avec une tolérance entre 95 et 100%. Un exemple de résultats ne répondant pas à ces exigences est présentée dans le Tableau 11. Ils simulent les résultats obtenus sur les lots de validation.<sup>12</sup>

---

<sup>12</sup> Les valeurs de rendement apparaissant dans le Tableau 11 sont fictives. Elles ont été choisies pour illustrer la problématique décrite.

Etape du procédé	Rendement (%)				
	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 4	Perte moyenne
<b>Granulation</b>	98	97	97	98	2,5
<b>Compression</b>	96	96	94	96	4,5
<b>Enrobage / Pelliculage</b>	97	98	98	92	3,75
<b>Impression</b>	85	88	89	90	12
<b>Total</b>	77	80	79	77	21,75

Tableau 11 : Rendement obtenu par étape sur les lots de validation

Les pourcentages obtenus sur les quatre lots n'ont pas remis en cause la validation du procédé bien qu'ils soient en dehors des tolérances avec une moyenne bien inférieure à 95%. Des routines d'amélioration sous formes de « Task force » hebdomadaires ont été mises en place pour chaque étape du procédé. En parallèle de la fabrication des premiers lots de routine, ces investigations pluridisciplinaires ont pour vocation d'identifier les causes précises de perte et de chiffrer les quantités perdues pour chacune d'entre elles. Cet objectif de retour à la performance est notifié dans le rapport de validation et ne remet pas en cause la qualité des quantités produites.

L'étape d'impression unitaires des comprimés est la plus génératrice de pertes. Le procédé d'impression en offset est suivi d'un contrôle visuel par caméra de 100% des unités. Ce contrôle à réponse binaire commande le système d'éjection qui sépare les comprimés en fonction de l'appréciation conforme ou non conforme : d'un côté, la production dite conforme est envoyée dans un châssis et d'un autre côté, un bac de rejet récupère les comprimés non conformes.

Les pertes se retrouvent principalement dans le bac de rejet. En analysant les défauts retrouvés, il apparaît que la grande majorité des comprimés rejetés sont conformes ou considérés comme acceptables dans la grille NQA. Ceci s'explique par :

- La configuration du système d'éjection qui veut qu'un comprimé à rejeter entraîne toujours avec lui l'éjection d'un second comprimé (soit 1/2 chance que le comprimé rejeté en supplément ait été jugé conforme par la caméra)
- Le système de vision fonctionne par recherche de pixels et non par lecture de caractère ce qui génère du faux rejet par manque de précision (des paramètres

comme l'intensité de l'encre, la rotation du comprimé dans son convoyeur après impression ou encore l'éclairage influencent grandement les résultats).

En somme, bien plus de la majorité des comprimés rejetés partent à tort en déchets. Au vu de ces résultats, des essais ont été menés dans l'objectif de vérifier la pertinence de ce contrôle caméra à 100%. Afin de ne pas biaiser les résultats par une dilution dans la masse des comprimés rejetés car jugés non conformes par le système visuel, une production de 60 min a été réalisée en conditions normales (caméra en fonctionnement). Un échantillon des comprimés rejetés ont fait l'objet d'un contrôle d'aspect selon les normes NQA en vigueur. Ce contrôle s'est avéré d'une qualité suffisante pour être acceptable.

En complément du contrôle par caméra, un contrôle d'aspect réalisé par l'opérateur sous forme de NQA vient en complément :

- pour accorder le démarrage du lot ;
- après réglage en cours de production (redémarrage) ;
- à la fin du lot sur un échantillon représentant un homogène du lot.

De plus, une carte de contrôle est réalisée toutes les 15 minutes sur environ 500 comprimés afin de suivre l'évolution de la qualité d'impression. La fréquence de contrôle par l'opérateur assure statistiquement la qualité du lot. Alors, une validation complémentaire a eu lieu sur le même schéma que l'essai décrit plus haut afin de démontrer le maintien du niveau qualitatif du lot après impression malgré le retrait du contrôle de 100% des unités. Une fois la validation effectuée, les lots de routine ont vu leur rendement s'améliorer grandement jusqu'à plus de 98%.

Dans cet exemple, le choix de la technologie mise en place conditionne une fois encore la performance du procédé. La validation complémentaire est venue s'ajouter au planning avant le passage en routine. Elle induit la modification du système d'éjection et donc aussi des frais supplémentaires. En outre, les quantités perdues sur les lots de validation sont imputables au budget du site car il s'agissait de lots commercialisables.

D'autres travaux ont été déployés pour les différentes étapes mais ne seront pas explicités dans cet écrit. Les objectifs sont définis par procédé et le rendement global en fin de lot doit atteindre au minimum 95% (tolérance basse).



### *b) Dérive du CRI*

Le CRI est dépendant du temps de production (cf.III.A.3). Diverses problématiques ont conduit à l'augmentation du temps de fabrication du produit en transfert par rapport aux délais estimés en amont. L'augmentation du temps de traitement T en compression (cf. §IV.B.3.b) et du temps de préparation P des sirops d'enrobage (cf. §IV.B.3.a) en sont des exemples déjà présentés.

En sus, le procédé d'enrobage a vu ses temps rallongés par des difficultés d'enchaînement de ces phases. Il reste le plus facilement impacté par un rallongement des temps dédiés à cause de sa complexité qui réside notamment en son nombre d'étapes. Il se constitue en détail d'un enrobage suivi d'un pelliculage puis de plusieurs autres enrobages successifs.

Toutes ces étapes ont lieu dans la même turbine mais l'encrassement est tel après chacune d'entre elles que la turbine nécessite d'être nettoyée. Cette situation conduit à la réalisation de nettoyages intermédiaires, intra-lots. En effet, pour préserver la qualité esthétique et fonctionnelle du produit, les résidus déposés sur les parois du tambour de l'équipement pendant les phases de pulvérisation, doivent être éliminés avant de poursuivre la production. Les temps de gamme de nettoyage notés N se voient naturellement augmentés puisque toutes ces étapes supplémentaires n'avaient pas été envisagées.

Les dépôts de matières en surface de l'équipement conduisaient en la production d'amas de sucre à la surface des comprimés. Les nettoyages intermédiaires permettent de réduire ce phénomène.

En premier lieu, le problème s'est solvé par un ajout de nettoyages complets de la turbine (NEP validés) entre chacune des étapes. Cependant, ces ajouts ont conduit à tripler les temps de nettoyages (Figure 9) et représentaient une perte de performance significative et une augmentation considérable du CRI à cause d'une activité sans valeur ajoutée.

Dans l'industrie pharmaceutique, le nettoyage des équipements non dédiés est un élément clé dans la lutte contre la contamination successive [27]. Les nettoyages « complets » permettent d'atteindre la propreté nécessaire pour un changement de produit et luttent contre cette contamination. Lors de campagne de fabrication d'un même produit, les lots peuvent être enchainés puisque le risque de contamination inter-produit n'existe pas. Néanmoins, pour conserver la qualité du

produit dans le temps, des nettoyages partiels peuvent être réalisés et permettent de contrôler l'encrassement et le maintien d'une hygiène adéquate à l'intérieur de l'équipement. Dans certains cas, des nettoyages partiels peuvent être envisagés à l'intérieur d'un même lot. Un nettoyage partiel consiste à dégrossir l'équipement sans atteindre la propreté absolue de celui-ci : dépoussiérage et/ou rinçage sans mise en œuvre de détergent. A l'inverse, le nettoyage complet doit mener à la propreté de l'équipement et le premier critère du visuellement propre doit être respecté.

Cette nuance existante, il a été décidé de remplacer les nettoyages complets intermédiaires par des nettoyages partiels afin de réduire l'impact sur le temps de cycle.

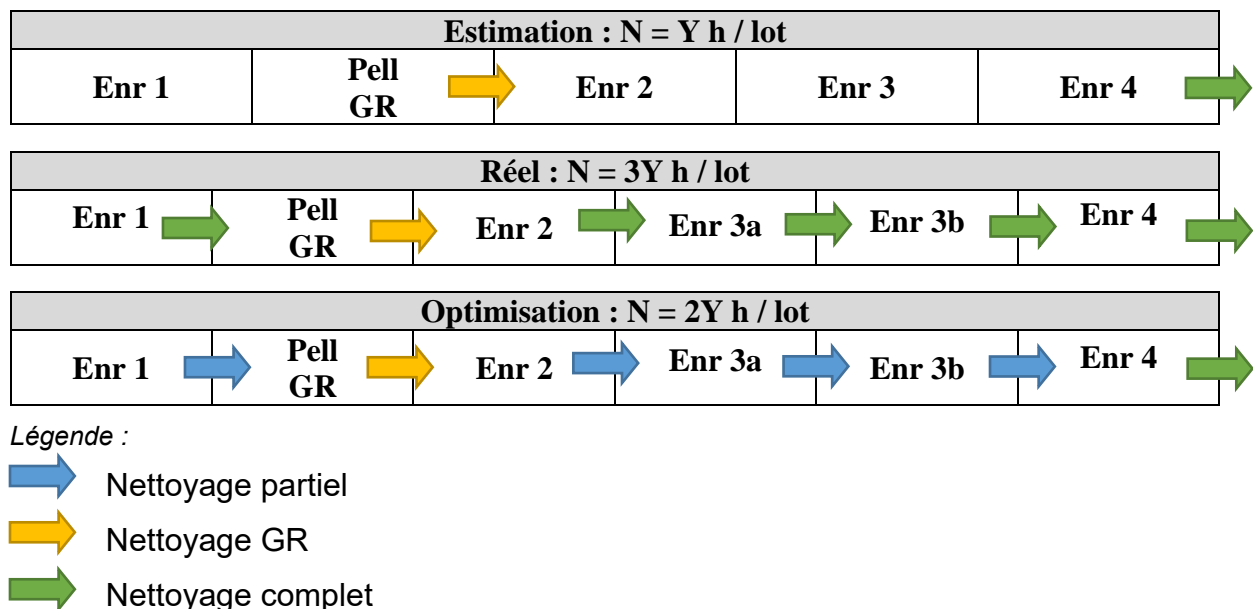


Figure 9 : Evolution au cours du projet des enchainements de nettoyage lors des phases d'enrobage

Sur site, les nettoyages partiels pratiqués sont généralement effectués manuellement par l'opérateur. Le procédé d'enrobage sollicitant déjà beaucoup de main d'œuvre lors de la fabrication des sirops, l'idée retenue fut de développer des nettoyages partiels sous forme de NEP. Une recette de nettoyage a alors été élaborée avec des temps de lavage réduits et sans détergent. Un nettoyage partiel ne nécessite pas de validation de nettoyage en tant que telle. Cependant, pour assurer le maintien de la qualité microbiologique du comprimé au fil des étapes, une validation complémentaire de « dirty HT » a été menée. Cette validation consiste en la vérification de l'absence de pousse microbienne sur les comprimés. Elle se réalise après un temps d'attente machine de plusieurs jours sans activité faisant suite à un nettoyage partiel.

Au cumul, ces optimisations, schématisées dans la Figure 9, ont permis de réduire d'un tiers les temps consacrés au nettoyage sur l'étape d'enrobage. De plus, l'utilisation d'un NEP géré par l'automate de l'équipement permet à l'opérateur d'être disponible sur des activités de préparation.

Les différentes problématiques rencontrées ont conduit à un allongement considérable du temps de cycle du produit. Impactant fortement le CRI, des réflexions sont en cours afin de permettre la mise en place d'optimisation complémentaire. L'objectif est dorénavant de revenir au plus près des temps de gamme estimés afin d'abaisser le coût de production et de parvenir à une meilleure rentabilité du produit.

Une des solutions envisagées pour gagner en productivité sur l'ensemble de l'atelier est la réalisation des lots en campagne. Couplée à une augmentation de la taille de lot, cette solution serait d'autant plus génératrice de gain. Ces options sont en cours de réflexion.

## 5. Implication

### a) *Besoin supplémentaire en formation*

Outre la sensibilisation aux BPF, la formation théorique et pratique du personnel aux tâches qui lui sont attribuées est un requis règlementaire [22].

Sur site, les formations déployées s'intéressent principalement à la conduite des équipements. Elles suffisent aux opérateurs et techniciens pour travailler sur les divers produits du portefeuille puisque les procédés sont équivalents sur un même équipement. Certaines spécificités ne nécessitent pas de connaissances particulières et peuvent seulement être identifiées directement dans les recettes des automates sans représenter une contrainte pour le conducteur de ligne.

Hormis pour la réalisation de l'impression sur comprimés, aucun nouvel équipement n'a été installé sur le site et les différents procédés sont maîtrisés par le personnel en place. Un technicien confirmé a été sélectionné dans chaque secteur pour la production des lots d'essai en tant que référent pour les autres membres du service. Une formation théorique présentant le produit et certaines spécificités a été déployée à l'ensemble de l'effectif avant les premières productions.

Aucune problématique particulière n'est apparue après ces premières productions du nouveau produit sauf dans le secteur où devait se conduire l'enrobage. Bien que

l'enrobage ait été un procédé maîtrisé sur site et se rapprochant du procédé de pelliculage, la formation théorique dispensée, pourtant plus détaillée pour ce procédé, n'était pas suffisante. Lors du démarrage des lots de validation, il est rapidement apparu que les compétences acquises en amont sur l'équipement ne permettent pas la réalisation des étapes d'enrobage : le procédé est plus complexe et nécessite plus d'interventions de l'opérateur par rapport aux connaissances usuelles mises en œuvre lors de phase de pelliculage. Ainsi, pour les lots de validation, le personnel ayant besoin d'être développé était programmé en binôme avec le référent ou une autre personne plus expérimentée ayant participé à des phases d'essai (lots techniques ou résolution de problèmes). Le chef de projet et/ou d'autres experts galéniques étaient eux aussi présents en complément pour servir de support et pour répondre aux différentes interrogations et problématiques.

Le personnel ayant exprimé ce besoin en formation complémentaire, un formulaire d'habilitation a dû être conçu pour en permettre l'enregistrement en fonction des étapes : préparation de sirops, montage des éléments, talcage manuel, méthode de nettoyage, polissage, lustrage... Cette modification crée une spécificité pour ce produit puisqu'aucune habilitation n'est généralement établie par produit. Ce formulaire ayant évolué a posteriori, une déviation a été ouverte afin de tracer l'écart au standard défini de formation. Au vu de l'accompagnement pendant les phases de production et tous les contrôles étant conformes, la qualité du produit n'a pas été remise en cause.

Les différentes problématiques techniques rencontrées sur le produit à cette étape du procédé ont nourri chez le personnel de production ce besoin de formation complémentaire. En effet, ces difficultés sont venues renforcer leur sentiment de non-maîtrise de l'équipement et la crainte de mal faire. Les temps de production à l'enrobage étant très longs, les temps de formation nécessaires sont tout aussi importants. Ajouter à cela, l'enchaînement des phases sans délai et la difficulté de tenir le planning de validation, la formation devient difficilement planifiable. L'habilitation complète d'un membre de l'équipe sur ce produit avoisine rapidement le mois de formation en binôme. En comparaison à un temps standard de formation sur l'équipement de deux mois, ce délai est disproportionné et entraîne un surcoût salarial important. En effet, sur un procédé si complexe, il n'est pas envisageable de former le personnel sur des temps distincts où la réduction d'activité permettrait facilement de

créer des binômes. Pour répondre à ce besoin, des intérimaires sont venus renforcer l'équipe pendant quelques mois.

Dans cet exemple, les difficultés techniques sont un élément perturbateur d'importance pour le personnel pour acquérir sereinement de nouvelles connaissances. Les problèmes rencontrés avec le produit en transfert sont rapidement devenus un point de blocage pour leur développement en diminuant l'implication des opérationnels dans le projet. Ce phénomène de perte d'engagement s'est répercuté sur l'étape suivante d'impression de comprimés puisque cette activité a lieu dans le même secteur avec le même personnel. A la mise en place du projet, ce choix s'expliquait par la disponibilité d'un box et par la proximité avec l'étape précédente. Toute l'expertise étant à construire, le découragement général a réduit considérablement le nombre de volontaires à la pratique de différents essais. De plus, la complexité à piloter ce nouvel équipement semble ne pas être adaptée aux profils de compétences présentes dans le secteur. Ce type de machine nécessite des techniciens aguerris qui ont une fine sensibilité de réglage. Le métier se rapprocherait davantage de celui d'un conducteur de presse à comprimer ou d'un opérateur-régleur de conditionnement que de la conduite d'une turbine de pelliculage. Ceci n'a pas favorisé la prise en main par l'équipe.

Cet exemple illustre l'importance de l'adhésion du groupe à la réussite d'un projet. Les changements doivent être accompagnés pour être acceptés. Un management efficace, direct par le responsable ou indirect par des membres de l'équipe projet, est un des vecteurs les plus importants dans la réussite d'un projet.

#### *b) Changement de personnel en cours de projet*

Les ressources humaines représentent un des éléments clés lors du déroulement d'un projet de transfert. Qu'il s'agisse de la main d'œuvre opérationnelle ou des membres de l'équipe projet, le travail de chaque acteur en conditionne la réussite. Un chef de projet seul ne peut faire aboutir un tel sujet sans la participation et l'implication active de chaque membre.

Les projets de transfert sont en règle générale des projets de longue durée dont le calendrier prévisionnel s'étend aisément sur de nombreuses années entre la genèse des premières analyses de faisabilité et l'aboutissement du transfert. Cette étendue temporelle est malheureusement favorable aux changements et évolutions notamment

en termes de personnel. La problématique a été rencontrée dans le cas cité. Plusieurs modifications de l'organigramme ont eu lieu en cours de projet : certaines précocement et d'autres dans une période plus avancée du projet, certaines concernaient des experts et d'autres de la main d'œuvre récemment formée au nouveau procédé.

Comme cité précédemment, l'impression sur comprimés est un nouveau procédé sur le site. Aucun opérateur, technicien ou expert galénique ne le maîtrisait précédemment. Le développement des connaissances et compétences s'est construit majoritairement autour des essais réalisés sur place. L'expert galénique en charge de ces essais a quitté l'entreprise avant la maîtrise complète de l'équipement et du procédé d'impression. Bien qu'un travail en doublon se soit mis en place avant son départ pour partager les connaissances et l'historique des différents problèmes rencontrés, l'apparition de nouvelles difficultés a retardé la maîtrise du savoir-faire. Nombreux éléments étudiés auparavant ne correspondaient plus aux problématiques actuelles et le manque de recul sur l'historique par le remplaçant ont conduit à reproduire certains tests.

Pour autre exemple, certains essais d'enrobage ont été réalisés avec un opérateur embauché en temporaire. Principalement formé sur la turbine destinée au produit en transfert, cette personne a été sollicitée pour que le reste de l'équipe puisse réaliser sur les autres équipements les volumes de production attendus en routine. Cependant, suite au décalage de planning de validation, cet opérateur a dû quitter la société<sup>13</sup> avant la réalisation des lots de validation. Aucun autre collaborateur de son équipe n'avait participé aux essais et n'avait donc acquis son niveau d'expertise sur le procédé. La participation de personnel non permanent s'avère être un mauvais choix managérial puisque les compétences acquises par le personnel MOD temporaire disparaissent avec eux à la fin de leurs contrats. Stratégiquement, les lots techniques doivent permettre la formation initiale du personnel de terrain et peuvent servir à développer leur poly-compétence. Cette décision a eu notamment pour conséquence le manque de personnel formé, ou du moins familiarisé au procédé (cf. §IV.B.5.a), lors des lots de validation mais n'a pas retardé leur réalisation.

---

<sup>13</sup> La législation française concernant le travail temporaire définit que les contrats de ce type (intérimaire ou CDD) ne peuvent excéder 18 mois.

Dans chacune de ces situations et peu importe le profil de travailleur, le départ a engendré une perte partielle ou totale d'informations, de connaissances ou de compétences qui étaient en cours d'acquisition au fil du projet. Malgré une période de transition, l'expertise acquise au préalable est difficilement cessible dans son intégralité au remplaçant et impacte la réussite technique du projet. Plus ce phénomène est tardif dans le projet, plus il aura cet impact négatif. En outre, la passation via du travail en doublon engendre des coûts de main d'œuvre supplémentaires et nécessite parfois des temps de formation supplémentaires mettant à risque le respect des délais du projet.

Les acteurs contribuent à l'avancée d'un projet en développant des compétences personnelles. Cependant, comme dans les activités de routine, cette connaissance ne doit pas reposer sur une seule personne et le groupe doit être valorisé à chaque étape de travail. Pour preuve, les démarches Lean prônent le travail d'équipe car la collégialité des décisions et des actions renforce leur pertinence.

Cette problématique souligne à nouveau l'importance de la composante humaine dans la réussite d'un projet.

## 6. L'analyse globale des problématiques

Les problématiques exposées dans les paragraphes précédents ne sont pas exhaustives. Seuls quelques exemples ont été choisis pour argumenter ce travail. Le Tableau 12 résume chacune des problématiques rencontrées par indicateurs de performance et cherche à mettre en évidence l'impact sur le projet pour chacune d'entre elles.

Globalement, cette synthèse met en évidence une dérive des trois piliers de réussite d'un projet que sont :

- La maîtrise technique
- Le respect des délais
- Le respect des coûts.

KPI	Problématique	Causes racines	Critère(s) de réussite impacté(s)
Sécurité	Irritation cutanée due au PA	Manque de données, d'informations produit (fournisseur et/ou site donneur)	Technique Délais Coûts
	Insécurité ressentie lors du procédé de talcage manuel	Interprétation aléatoire d'une recommandation HSE	Technique Délais Coûts
Qualité	Nettoyages non-conformes	Non-maîtrise des procédés de nettoyage	Technique Délais Coûts
	Surqualité des seuils en NQA	Utilisation de documentation ancienne non réévaluée en fonction du nouveau produit	Technique Délais Coûts
Délai	Cuves de préparation de sirop non adaptées	Pas d'analyse réelle du besoin par principe d'économie	Technique Délais Coûts
	Non utilisation de la presse installée pour le transfert	Problème de teneur en PA non résolu	Technique Délais Coûts
Coût	Rendement non conforme	Pertes de matières hors spécifications à chaque étape : le faux rejet à l'impression étant à l'origine de la perte la plus importante	Technique Délais Coûts
	CRI hors attendu	Cumul des dérives sur les différents temps de gammes : P, T et N	Technique Délais Coûts
Implication	Temps de formation sous-estimé	Procédés différents qui requièrent des délais importants d'apprentissage de nouvelles compétences	Technique Délais Coûts
	Changement des membres de l'équipe	Projet sur plusieurs années	Technique Délais Coûts

Tableau 12 : Synthèse des problématiques rencontrées par indicateurs de performance et impact sur la réussite du projet



Les difficultés rencontrées impactent à 90% la qualité technique du projet de transfert et mettent en évidence la complexité de maîtrise de nouveaux procédés de production ou équipements. La composante technique se révèle ainsi souvent être à l'origine d'une replanification des actions ou d'une augmentation des temps dédiés. Cependant, l'étude de faisabilité conclue positivement en amont du projet avait justement évalué les compétences et les capacités matérielles du site. En effet, le produit est productible dans les locaux du site receveur et le transfert touche à sa fin suite à la validation du procédé et à l'expédition des premiers lots. Néanmoins, une phase d'optimisation est nécessaire et a déjà débutée afin d'atteindre la performance escomptée.

Le respect du calendrier est mis à risque dans 70% des cas présentés et justifie en partie le retard pris au cours du projet (décalage du calendrier initial d'environ six mois pour la production des lots de validation et un an pour la phase d'optimisation par augmentation de la taille de lot). Comme évoqué précédemment, la dérive des délais est le plus souvent une conséquence des problématiques techniques rencontrées.

Ces deux paramètres, technique et temporel, étant étroitement reliés au maintien des coûts (Figure 2 du §II.C.2), ce dernier est fortement impacté à hauteur de 90% des cas présentés. La dérive des coûts est aussi une conséquence des problématiques rencontrées en amont.

Aucune des difficultés rencontrées ne remet en cause la réussite finale du projet de transfert. La maîtrise technique continuera de se développer à force de pratique et au cours des projets d'amélioration qui sont nés du projet initial afin d'améliorer la performance industrielle du produit transféré. Cependant, cette phase secondaire continuera de retarder la rentabilité économique ou performance économique du nouveau produit.

Pour atteindre ces objectifs de performance, l'obtention des compétences et la maîtrise des flux sont essentielles à la réussite d'un projet de transfert et reposent sur les ressources humaines de l'entreprise. Cependant, la participation des collaborateurs ne se limite pas à leur apport de connaissances ou de savoir-faire. Les équipes doivent avoir un rôle central dans le projet car leur acceptation et leur participation à la mise en place des changements favorisent un déploiement efficace.

## V. Conclusion

Les transferts de production sont des projets d'envergure où la gestion des nombreux changements demandent une rigueur importante.

La gestion des délais et des coûts sont dépendantes de la performance technique des activités et donc des problématiques matérielles rencontrées. De ce fait, les dimensions du triangle d'or du projet alliant la Performance, les Délais et les Coûts, sont difficilement respectées et une dérive apparaît fréquemment pour chacun de ces sommets.

Outre ces paramètres fondamentaux énoncés comme piliers de réussite, il apparaît au fil de ce travail qu'une importance particulière doit être portée à la dimension humaine d'un projet. L'investissement des collaborateurs est un axe majeur pour atteindre les objectifs notamment grâce à un accompagnement lors du processus d'acceptation des changements. De plus, le développement personnel est source de motivation et de mobilisation des acteurs autour de l'objectif commun. L'organisation matricielle d'un projet de transfert, sans hiérarchie fonctionnelle n'est pas toujours propice à ce schéma d'implication car plusieurs partenaires entrent en jeu dans le management des équipes. Aussi, cette diversité d'intervenants est un challenge pour le chef de projet. Il doit cultiver un réel esprit d'équipe et constituer un groupe où règne entente et confiance mutuelle sans reposer intégralement sur les individualités de chacun.

Les projets de transfert de technologies impactant les sites de production naissent de stratégies globales.

Dans le cadre de cession d'AMM, la recherche de performance économique sur les marchés par le nouveau fabricant n'est pas immédiate car les transferts de produits sont longs et coûteux. Il s'agit d'un investissement sur le long terme dont les résultats ne doivent pas toujours être attendus immédiatement.

Malgré la réussite du transfert, où la validation du procédé et la commercialisation du produit sont effectives, la rentabilité financière peut arriver plus tardivement. La performance industrielle est indispensable pour générer des gains significatifs. Cependant, cette dernière n'est parfois atteinte qu'après une phase d'optimisation avec un plan de retour à la performance attendue. En effet, bien que le procédé soit connu, il n'est pas toujours évident de la transférer à l'identique. Le transfert d'un

produit, bien que mature, peut alors se rapprocher de l'industrialisation d'un nouveau produit avec des phases de développement.

Les méthodes d'amélioration de la performance par optimisation des outils de production comme celle du Lean ont fait leur preuve dans le secteur industriel. Les outils seront mis en œuvre dans cette seconde phase d'optimisation afin d'améliorer le procédé de fabrication transféré. Ils peuvent aussi être utilisés pour la résolution de problématiques diverses comme le présente cet écrit.

Au sein des sites de production, l'utilisation des indicateurs de performance permet d'être réactif et innovant face à l'apparition de difficultés. Aucune industrie ne connaît de procédés parfaits sans aucune problématique. L'analyse collégiale de celle-ci, faite grâce à des outils adéquats au plus près des activités permet d'améliorer les résultats obtenus lors de la correction des problèmes. Selon le même principe, ces indicateurs sont utilisables pour estimer l'impact d'un projet. Ils aident à mettre en évidence les axes d'amélioration et permettront de mesurer l'efficacité des actions menées.

Les projets de transfert de technologie seront toujours présents dans l'industrie pharmaceutique. Bien que leur gestion puis leur optimisation soient rigoureuses et complexes, ces travaux permettront à des sites fortement concurrencés, de rester en course dans la quête à la performance.

## VI. Bibliographie

- [1] LEEM. Repères sur la production pharmaceutique - Janvier 2018.
- [2] WEINMANN, Nelly. La globalisation des leaders pharmaceutiques - Direction Générale des Entreprises - Septembre 2005. Disponible sur : [www.industrie.gouv.fr/pdf/pharma.pdf](http://www.industrie.gouv.fr/pdf/pharma.pdf)
- [3] LE, Sandra. Quelle place allouer à la gestion de la performance dans l'industrie pharmaceutique où la qualité des produits de santé est la priorité ? - 102p. Th. D : Pharm : Lyon : 2017.
- [4] Académie française. Dictionnaire de l'Académie française - 9ème édition.
- [5] Ministère de la transition écologique. La responsabilité sociétale des entreprises - Février 2019. Disponible sur : <https://www.ecologie.gouv.fr/responsabilite-societale-des-entreprises>. [Consulté le 15 Septembre 2020].
- [6] DUREUIL, Aurélie. Optimisation : la production vise l'excellence - Industrie Pharma, Juin 2011. Disponible sur : <https://www.industriepharma.fr/performance-industrielle-proconseil-prone-plus-d-agilite-au-sein-des-entreprises,39624>. [Consulté le 13 Juillet 2020].
- [7] FLEITOUR, Gaëlle. Les façonniers au chevet de la pharmacie - L'usine nouvelle, Février 2014. Disponible sur : <https://www.usinenouvelle.com/article/les-faconniers-au-chevet-de-la-pharmacie.N237380>. [Consulté le 13 Juillet 2020].
- [8] ANDRY, Marie-Christine ; MILLET, Maxime. Les transferts de production dans l'industrie pharmaceutique : Application aux formes destinées à la voie orale - Editions Universitaires Européennes, Juillet 2010.
- [9] Agence nationale de l'évaluation et de la qualité des établissements et services sociaux et médico-sociaux. Repères concernant la notion de projet - 2009. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/reperes\\_reco\\_projet\\_etablissement\\_anesm.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/reperes_reco_projet_etablissement_anesm.pdf). [Consulté le 20 Mars 2020].

- [10] BOUZDINE-CHAMEEVA, Tatiana ; BONNIN, Patrick. Gérer un projet efficacement - AFNOR Editions, Avril 2012 - 86p.
- [11] VAN WIJK, Gilles C. Théorie des projets - Ellipses, Février 2020.
- [12] AIM, Roger. Les fondamentaux de la gestion de projet - AFNOR Editions, 2011 - 42p.
- [13] ANSM. Système Qualité Pharmaceutique : ICH Q10 - Mai 2013. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/content/download/48614/625128/version/1/file/ICH-Q10\\_Mai2013.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/48614/625128/version/1/file/ICH-Q10_Mai2013.pdf) [Consulté le 22 Mars 2020].
- [14] LEGRAND, Claire. Les transferts de production chez les sous-traitants pharmaceutiques : stratégies et enjeux associés - 70p. Th. D : Pharm. : Paris : 2018.
- [15] EMA. ICH guideline Q9 on quality risk management - Septembre 2015. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use\\_en-3.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-3.pdf) [Consulté le 23 Mars 2020].
- [16] BARBIERO, Virginie. La mise en place des changements avec impact réglementaire sur les sites de production pharmaceutique qui commercialisent des médicaments à travers le monde - 112p. Th. D : Pharm. : Toulouse : 2018.
- [17] ANSM. Annexe 15 - Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication - 2019, p. 364 à 378.
- [18] EMA. Official Journal of European Union - Commission regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products - Décembre 2008. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:334:0007:0024:en:PDF> [Consulté le 31 Mars 2020].

- [19] FDA. Guidance for industry- Changes ton an approved NDA or ANDA - Avril 2004.  
Dipsonible sur : <https://www.fda.gov/media/71846/download> [Consulté le 12 Avril 2020].
- [20] ROZET, E. ; HUBERT, Ph. Transfert de méthodes analytiques - Université de Liège, Janvier 2010.
- [21] EMA. Note for guidance on validation of analytical procedures : text and methodology - Juin 1995. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-2-r1-validation-analytical-procedures-text-methodology-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-2-r1-validation-analytical-procedures-text-methodology-step-5_en.pdf). [Consulté le 18 Avril 2020].
- [22] ANSM. Partie I - Guide des bonnes pratiques de fabrication - 2019, p. 8 à 58.
- [23] ANSES. Guide sur le transfert de méthodes d'analyse - Avril 2018, 48p.
- [24] BERKCHI, Nacira. Processus d'agrément et de qualification d'un fournisseur de matière première et d'article de conditionnement dans une industrie pharmaceutique - 143p. Th. D : Pharm. : Nancy : 2009.
- [25] ANSM. Glossaire - Bonnes pratiques de fabrication - 2019, p. 399 à 404.
- [26] OLIGER, Lucile. Le transfert et la production de produits hautement actifs - 109p. Th. D : Pharm. : Nancy : 2014.
- [27] BARICAULT, Ameline. Validation de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique : cas pratique d'un projet de changement d'agent de nettoyage - 86p. Th. D : Pharm. : Bordeaux : 2014.
- [28] EMA. Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities - Novembre 2014. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-setting-health-based-exposure-limits-use-risk-identification-manufacture-different\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-setting-health-based-exposure-limits-use-risk-identification-manufacture-different_en.pdf) [Consulté le 30 Mai 2020].

- [29] EMA. Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submission - Novembre 2016. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-process-validation-finished-products-information-data-be-provided-regulatory-submissions\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-process-validation-finished-products-information-data-be-provided-regulatory-submissions_en.pdf) [Consulté le 19 Juin 2020].
- [30] EMA. ICH guideline Q8 (R2) on Pharmaceutical development - Juin 2017. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use\\_en-11.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-11.pdf) [Consulté le 19 Juin 2020 ].
- [31] MURARO, Marlène. La démarche Quality by Design - 82p. Th. D : Pharm. : Toulouse : 2017.
- [32] EMA, ICH Topic Q 1 A (R2) Stability testing on new drug substances and products - Août 2003. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-1-r2-stability-testing-new-drug-substances-products-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-1-r2-stability-testing-new-drug-substances-products-step-5_en.pdf) [Consulté le 20 Juin 2020].
- [33] ANSM. Bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain - 2014.
- [34] FDA. SUPAC: Manufacturing equipment addendum - Guidance for industry - Décembre 2014. Disponible sur : <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/supac-manufacturing-equipment-addendum> [Consulté le 27 Juin 2020].
- [35] TAIT, Keith D. Encyclopédie de sécurité et de santé au travail Partie XII Industries chimiques et parachimiques - Chapitre 79 : L'industrie pharmaceutique - 3ème édition française, 2002. Disponible sur : <http://www.ilocis.org/fr/documents/ilo079.htm> [Consulté le 23 Août 2020].

## SERMENT DE GALIEN

*En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :*

*- D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

*- 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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

*- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

*- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;*

*- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*

*- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

*- De coopérer avec les autres professionnels de santé.*

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.*



## **QUEST OF PERFORMANCE DURING A PHARMACEUTICAL PRODUCT TRANSFER: ANALYSIS OF PROBLEMS AND ASSOCIATED IMPROVEMENT LEVERS**

---

### **ABSTRACT:**

The economic and regulatory environment forces the pharmaceutical industry to be constantly looking for performance. In this quest, technology transfer between two production sites is frequently used. It is a complex and transversal project and its management requires significant rigor to ensure changes in all sectors of a company. During a transfer project, many difficulties appear and risk the success of the project. This success is based on three main criteria: technical skills ensuring the quality required during the production of a drug and the compliance with costs and deadlines defined.

---

---

# **QUETE DE PERFORMANCE LORS D'UN TRANSFERT DE PRODUIT PHARMACEUTIQUE : ANALYSE DES PROBLEMATIQUES ET DES LEVIERS D'AMELIORATION ASSOCIES**

---

## **RESUME :**

Le contexte économique et réglementaire autour des produits de santé oblige l'industrie pharmaceutique à être en perpétuelle recherche de performance. Dans cette quête, les transferts de technologies entre deux sites de production demeurent un moyen fréquemment utilisé. Projets complexes et transversaux, leur gestion réclame une rigueur importante pour assurer des changements impactant tous les secteurs d'une entreprise. Au cours d'un transfert de produit, de nombreuses difficultés peuvent apparaître et ainsi mettre en péril la réussite du projet. Cette dernière repose sur trois critères principaux : la maîtrise technique assurant la qualité requise du médicament ainsi que le respect des coûts et des délais définis en amont.

---

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE :** Pharmacie (Industrie)

---

## **MOTS-CLES :**

Performance ; Indicateurs de performance ; Projet de transfert ; Transfert de produit ; Transfert de procédé ; Transfert de technologie ; Transfert en externe.

---

## **INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :**

Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse  
Université Paul SABATIER  
35, chemin des Maraichers  
31400 TOULOUSE

**Directeur de thèse :** OULERICH-BONET Sandra