

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la
Recherche Scientifique



Ecole Nationale Polytechnique
Département de Génie Industriel
Option : Management de l'innovation

Projet de Fin d'Etudes
En vue de l'obtention du diplôme d'ingénieur d'état

Thème

Contribution à l'amélioration du système qualité
Application : Mise à niveau du système Validation GSK
Algérie



Présenté par :

Mr. Iram FETNI

Mr. Mohamed Lamine BOUZERD

Dirigé par :

Mr. Tewfik LAMRAOUI (ENP)

Mr. Sofiane BOURSOUTI (GSK)

Mr. Nouredine GHAITE

Promotion : Juin 2015

Dédicaces

*A mes parents
A mes sœurs et mes tantes
A toute ma famille,
A tous mes amis
Je dédie ce travail.*

Mohamed Lamine

*Je dédie ce travail :
A mes parents,
A mon frère et mes sœurs,
A mes amis
A ma famille
A tous ceux qui m'ont toujours soutenu et cru en moi.*

Iram

Remerciements

Nous remercions DIEU tout puissant de nous avoir donné la santé et le pouvoir d'accomplir ce modeste travail.

Nous remercions nos parents pour leur patience, leurs encouragements et leur soutien.

Nous remercions notre promoteur M. Lamraoui Tewfiq d'avoir accepté de nous encadrer, de ses précieux conseils et de sa disponibilité.

Nous remercions également, tout le personnel de Remédiation, particulièrement Mr. Boursouti Sofiane Expert qualité chez GSK et Mr. Ghiat Noureddine Expert CSV chez GSK.

Nous tenons aussi, à remercier les membres du jury de nous faire l'honneur de lire et évaluer ce travail.

Nos remerciements vont aussi, à tous les enseignants du département Génie Industriel ainsi qu'à tous les enseignants qui ont participé à notre formation.

Résumé

Résumé :

Afin d'améliorer son système qualité, GSK Algérie envisage de mettre à niveau son système de validation dont le périmètre non seulement embrasse le développement, la conception et l'exploitation du produit ou du processus, mais il recouvre aussi l'ensemble des processus qualité.

Pour y répondre, notre travail se développe sur deux axes : la mise en conformité du système validation et la mise en œuvre processus de validation des systèmes de contrôle.

Dans cette optique, nous avons reformulé les procédures de validation actuelles et créé un nouveau processus de validation des systèmes de contrôle répondant aux exigences et standards GSK.

Mots clés : Validation ; Qualification ; système de contrôle ; système qualité.

Abstract:

In order to improve its quality system, GSK Algeria plans to upgrade its validation process, which not only embraces the perimeter development, design and operation of the product, or process, but it also covers all the "quality process".

Our work has developed in two areas: compliance of the process validation and implementation of validation of control systems.

In this light, we reformulated the current validation procedures and created a new procedure control systems meeting the requirements and GSK standards.

Keywords: Validation; Qualification; control system; quality System

ملخص

من أجل تحسين نظام الجودة، قررت المؤسسة رفع مستوى نظام المصادقة والتي تَمَسّ جوانب عدة مثل تطوير محيط وتصميم وتشغيل المنتج ويشمل أيضا مجموع إجراءات في النوعية

من أجل تحقيق ذلك عملنا على مجالين: رفع مستوى نظام المصادقة ورفع مستوى نظام المصادقة المعلوماتية خاصة بأنظمة التحكم وفي هذا السياق قمنا بإعادة هيكلة نظام المصادقة الحالية وصياغة مصادقة نظم التحكم وفق متطلبات ومعايير

كلمات الأساسية: المصادقة؛ التأهيل. نظام التحكم؛ نظام نوعية

Table des matières

Table des matières.....	4
Liste des figures.....	6
Liste des tableaux	7
Liste des abréviations	8
Glossaire	9
Introduction générale	10
Chapitre I : Présentation de l'entreprise et l'état des lieux	13
Introduction.....	14
1. Présentation du groupe GSK.....	14
1.1. Historique et dates importantes.....	14
1.2. Activités de GSK	16
1.3. Site GSK Algérie	16
2. Etat des lieux.....	20
2.1. Validation des systèmes informatisés :	20
2.2. Evaluation du site par le groupe GSK (Audit L3)	20
2.3. Diagnostic du processus de validation des systèmes informatisés :	24
2.4. Problématique	26
Conclusion	26
Chapitre II : Notions sur la qualité dans le domaine pharmaceutique.....	27
Introduction.....	28
1. Système de qualité pharmaceutique	28
1.1. Qualité dans l'industrie pharmaceutique.....	28
2. Validation dans le domaine pharmaceutique	31
2.1. La validation	31
2.2. Plan directeur de validation (Le SVMP).....	33
2.3. La qualification	33

2.4. Les protocoles	33
2.5. Dossier de qualification	33
3. Démarche d'amélioration continue :	36
Introduction :	36
3.1. Démarche qualité chez GSK :	36
3.2. Le référentiel d'amélioration continue GSK (15) : « Standard of Work GSK »	36
Conclusion	40
Chapitre III : Application en entreprise	41
Introduction	42
1. Présentation du système actuel de validation :	42
1.1. Partie préparation	44
1.2. Partie technique	44
1.3. Partie maintien de statu validé :	45
2. Présentation de l'application d'une démarche méthodologique de la mise à niveau du système Validation :	46
2.1. Prépare :	46
2.2. Diagnose	48
2.3. Design	70
2.4. Implémentation	74
3. Mise en œuvre de validation des systèmes de contrôle	77
3.1. Phase de préparation :	77
3.2. Phase de mise en œuvre	79
Conclusion	85
Conclusion générale	86
Bibliographie	88
Annexes	89

Liste des figures

Figure 1 : Fusions et Créations (GSK) (1)	15
Figure 2 : Organigramme du Site GSK Algérie.....	17
Figure 3 : Organigramme du département qualité	18
Figure 4 : Organigramme du département validation	19
Figure 5 : Quality Risk Model troisième trimestre 2014 (3).....	21
Figure 6 : le risque graphique troisième trimestre (3).....	22
Figure 7 : Quality Risk Model quatrième trimestre 2014 (3)	23
Figure 8 : Quality Risk Model quatrième trimestre 2014 (3)	23
Figure 9 : Scoring Computer System Validation	24
Figure 10 : La roue de la démarche qualité chez GSK (15).....	36
Figure 11 : Référentiel d'amélioration continue GSK ((15).....	39
Figure 12: Process Map site GSK Algérie (référence interne, 2014)	43
Figure 13 : Diagramme de Gant de la mise à niveau du système de Validation (12)	46
Figure 14 : Pourcentage de conformité du système validation	60
Figure 15 : Graphe des réponses oui	66
Figure 16 : Graphe des réponses non	66
Figure 17 : Graphe des réponses non applicables	67
Figure 18 : Diagramme de paréto	68
Figure 19 : Composant de standards de la validation (15).....	71
Figure 20 : Les procédures doivent être créés dans le département validation.....	72
Figure 21 : Nouveau process map du système validation.....	75
Figure 22 : Création d'une Master liste des systèmes à valider.....	78
Figure 23 : Organisation des procédures.....	79
Figure 24 : Diagramme du cycle de vie de systèmes de contrôle GMP (15).....	82
Figure 25 : Diagramme du cycle de vie de systèmes de contrôle NonGMP (15).....	83
Figure 26 : Nouveau système de validation	85

Liste des tableaux

Tableau 1 :Plan d'amélioration du score (5).....	25
Tableau 2 : la conformité de la procédure par rapport aux standards GSK	52
Tableau 3 : Conformité des prés requis de validation.....	53
Tableau 4 : Conformité de la phase planning et exigences.....	54
Tableau 5 : Conformité de la phase de vérification de conception.....	55
Tableau 6 :Conformité de la phase test et qualification.....	56
Tableau 7 :Conformité des rapports.....	57
Tableau 8 :Conformité de maintien de statut validé	58
Tableau 9 : Préparation de questionnaire	62
Tableau 10 :resultats de l'interview	65
Tableau 11 : les pourcentage des resultats de l'interview.....	67

Liste des abréviations

ISO	Organisation mondial de normalisation
GMP	Good Manufacturing Practices
QMS	Quality Management System
CSV	Computer system validation
LPA	Laboratoire Pharmaceutique Algérien
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
SVMP	Site Validation Master Plan
QC	Qualification de la conception
QI	Qualification d'installation
QO	Qualification opérationnelle
QP	Qualification Performance
PV	Validation du Processus
KPI	Indicateur clé de performance
FAT	Test exécuté avant la livraison du système chez le fournisseur lorsque cela est estimé nécessaire par l'utilisateur de l'équipement
SAT	Test réalisé sur site qui fournit une fondation aux exercices de qualification subséquents et permet d'établir que l'équipement n'a subi aucun dommage préalablement à son arrivée au site
GQMP	Global quality management procedural
GQG	Global Quality Guidelines
CAPA	Corrective and preventive action
URS	User requirement specification
SLT	Signore Leader Team (directeur du site et les manager des départements qualité, production, engineering, EH)

Glossaire

Low control	Non maitrise de la qualité
In place	Mise en œuvre
In use	Mise en place
Audit de niveau L3	Inspection de GSK groupe
Risk Model :	Outil visuel simple et puissant qui met en valeur des zones prédéfinies de risque potentiel aux sites de fabrication. La position d'un site (représenté par une bulle) sur « le risque graphique » communique rapidement le degré de risque menaçant l'entreprise.
Requalification périodique	Evidence documentée que le fonctionnement dans le temps est toujours dans l'état de marche prévu.
GAP Analyses	Méthode d'analyse des écarts
Summary Report	Rapport global de l'activité de validation
Equipe de validation	Equipe pluridisciplinaire dédiée a validé un système.

Introduction générale

Le but de toute entreprise est de faire des bénéfices à partir de prestations de services ou de production destinée au marché local ou extérieur. Le client étant la seule source de profit, les statistiques ont montré que 90% des clients satisfaits restent fidèles à leurs fournisseurs, mais cette satisfaction doit passer impérativement par une qualité quasi-irréprochable du produit prédéterminé par un ensemble de procédures reconnues ISO.

L'industrie pharmaceutique est une des industries les plus rentables et importantes économiquement dans le monde. Cette activité est exercée par les laboratoires pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologie et reste un secteur clé et un important moteur de croissance de l'économie mondiale.

Le niveau d'exigence de la qualité requise pour les produits de santé continue de Croître au fur et à mesure de l'évolution des connaissances scientifiques, et cherche à garantir L'absence de risque lié au produit.

La démarche qualité n'est bien entendu pas réservée à la production, mais elle intervient également au niveau du développement du médicament. On peut définir la qualité comme l'ensemble des activités qui contribuent à satisfaire les clients internes et externes, dans le respect de la légalisation et des référentiels.

La validation des procédés est un concept préventif, la vérification des conditions opératoires conduit à réduire la probabilité d'une production hors normes. Elle contribue à l'assurance de la qualité du produit et à l'amélioration de la productivité.

La validation est définie comme un système d'essais techniques réalisés selon des protocoles appropriés écrits, ayant pour objectif de fournir la preuve scientifique et documentée que le procédé, l'équipement, le système, la méthode fonctionnent en permanence tel que prévu et selon les spécifications prédéterminées.

Il s'agit du meilleur moyen de :

- ✓ Réduire le nombre de tests de routine.
- ✓ Assurer la qualité du produit.
- ✓ Diminuer le nombre de rejets.
- ✓ Diminuer les temps de démarrage ce qui implique une économie de matériel et d'énergie.
- ✓ Réduire le temps de gestion des dysfonctionnements.

Suite à l'absence de validation des systèmes informatisés sur le site GSK Algérie, le système qualité est en « low control », cela génère un risque d'un écart important par rapport aux exigences GMP¹ et les standards QMS².

Un système informatisé comprend un ensemble de matériels et de logiciels qui remplissent l'ensemble de certaines fonctionnalités. L'application doit être validée et l'infrastructure informatique doit être qualifiée.

Une équipe pluridisciplinaire de GSK Algérie a été désignée afin de prendre en charge un projet d'élimination des écarts aux références GSK groupe, l'implémentation du processus de validation des systèmes informatisés s'intègre dans ce projet. Le travail qui nous a été assigné est de mettre à niveau le système validation afin d'améliorer le score CSV³.

La démarche, préconisée par GSK Algérie, que nous avons adoptée pour mener notre travail se décompose en quatre étapes :

- « Prepare » (L'établissement d'une base de données du processus à améliorer) ;
- « Diagnose » (Diagnostic)
- « Design » (Design) ;
- « Implement » (Implémentation).

Ainsi, notre travail est structuré en trois chapitres :

- Le premier chapitre est consacré à la présentation de l'entreprise et l'état des lieux.

Dans la première section nous présenterons l'entreprise GSK groupe, son histoire et ses activités, puis GSK Algérie et son mode d'organisation.

Dans la deuxième section nous présenterons notre champ d'étude. Notre intérêt portera particulièrement sur les processus clés de la validation. Un état des lieux a été réalisé pour cerner la problématique.

- Le deuxième chapitre est consacré aux notions sur la qualité dans le domaine pharmaceutique.

La première section introduira le système de qualité et la validation dans le domaine pharmaceutique.

¹ Good Manufacturing Practices

² Quality management system

³ Computer System Validation

La deuxième section concerne la démarche d'amélioration continue.

- Le troisième chapitre consiste à présenter la partie pratique

La première section consiste à présenter le système actuel de validation.

La deuxième section consiste à présenter l'application d'une démarche méthodologique de la mise à niveau du système validation.

Dans la dernière partie nous présentons la mise en œuvre de validation des systèmes de contrôle.

Chapitre I : Présentation de l'entreprise et l'état des lieux

Introduction

Dans ce chapitre nous présentons en premier lieu l'entreprise GSK, son historique et son organigramme, en mettant l'accent sur sa filiale en Algérie. Puis, nous présentons l'état des lieux pour mieux cerner la problématique.

1. Présentation du groupe GSK

GlaxoSmithKline, le deuxième groupe pharmaceutique mondial, est une entreprise britannique qui emploie plus de 100 000 personnes dans le monde.

Elle résulte de la fusion entre Glaxo Wellcome et SmithKline Beecham en 2000.

Deux branches d'activités caractérisent le groupe GlaxoSmithKline : le laboratoire GSK et GSK Santé Grand Public.

Le Laboratoire GlaxoSmithKline avec des médicaments innovants et des vaccins dans de nombreux domaines (la dermatologie, l'hygiène bucco-dentaire et l'automédication) représente l'un des acteurs majeurs de l'industrie pharmaceutique et de la recherche et développement, avec un budget d'environ 4,8 milliards d'euros par an.

99 000 collaborateurs dans plus de 100 pays, plus de 100 médicaments de prescription et de vaccins vendus dans 140 pays. Au total, GSK détient 25 % du marché mondial de vaccins.

GlaxoSmithKline Santé Grand-Public représente 10% de l'activité du laboratoire. Elle rassemble les produits du sevrage tabagique, des produits d'hygiène bucco-dentaire et certains traitements des gingivites pouvant être délivrés sans ordonnance. (1)

1.1. Historique et dates importantes

L'entreprise GlaxoSmithKline résulte de la fusion entre GlaxoWellcome et Smithkline Beecham le 27 décembre 2000.

Cette entreprise est issue de plusieurs fusions et créations. Le schéma (figure1) résume les importantes créations et fusions depuis 1830 :

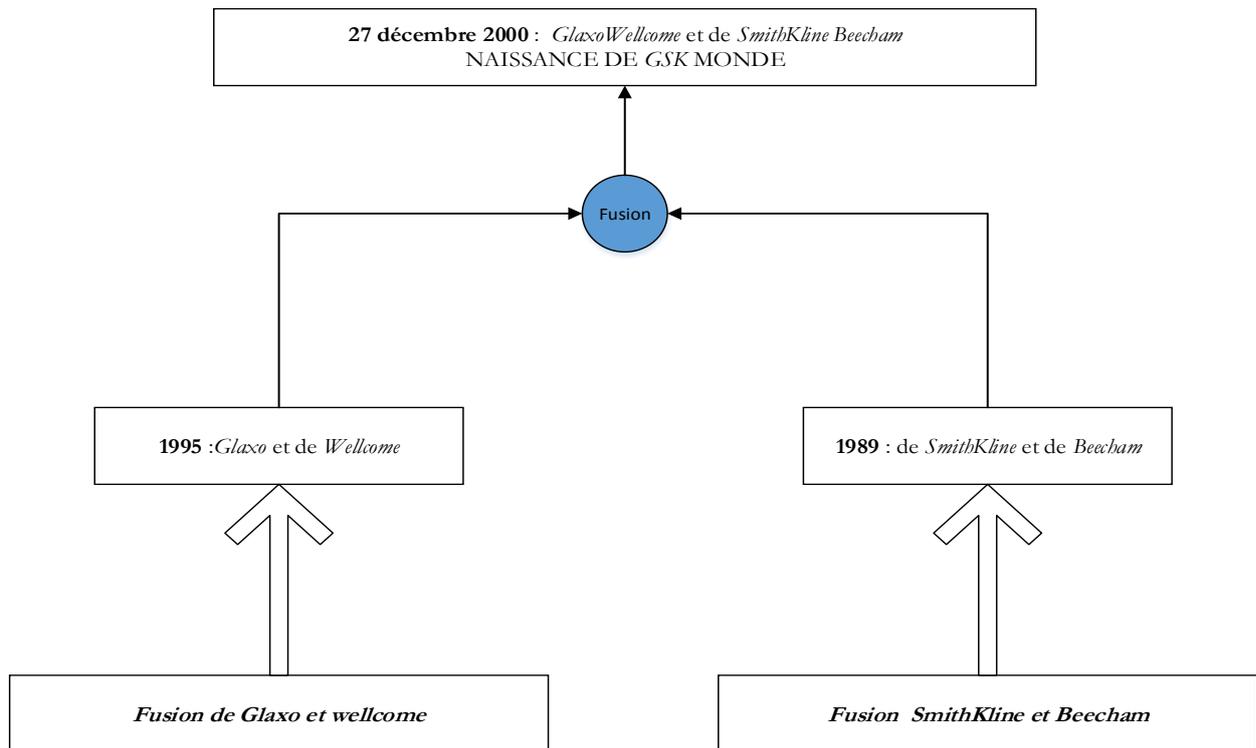


Figure 1 : Fusions et Créations (GSK) (1)

Les dates clés pour le groupe GSK sont :

- 2002 : Les premiers 100 millions de comprimés d'albendazole font partie d'un don dans le cadre de l'engagement à lutter contre la filariose lymphatique.
- 2004 : Lancement du Clinical Trial Register (aujourd'hui le Clinical Study Register), un site Internet contenant des données d'essais cliniques est accessible au public.
- 2009 : GSK occupe une des premières places en soins de la peau avec l'acquisition de Stiefel. GSK et Pfizer lancent ViiV Healthcare, une société axée sur la prestation de progrès dans le traitement et les soins du VIH.
- 2011 : Human Genome Sciences et GSK reçoivent l'approbation de Benlysta, le premier nouveau traitement du lupus en 50 ans.
- 2012 : GSK est un fournisseur officiel des jeux olympiques et paralympiques, offrant des services de laboratoire pour les mesures antidopage officiels.

- 2015 : En Mars 2015, GSK a acquis l'activité vaccins de Novartis (hors vaccins contre la grippe).

1.2. Activités de GSK

GSK intervient principalement dans six domaines thérapeutiques :

- Le respiratoire : Ventoline®, Serevent®
- Le SNC (Système Nerveux Central) : Deroxat®, Requip®
- Le VIH : Trizivir®, Ziagen®
- Les antibiotiques : Clamoxyl®, Augmentin®
- Oncologie/Rea-anesthésie : Mivacron®, Nimbex®
- Les vaccins : Engerix B®, Priorix®

1.3. Site GSK Algérie

Un site de fabrication de médicaments situé à Algérie (Boumerdès), inauguré le 04 mai 2005. Avec lequel GSK Algérie est parvenue à être l'un des cinq (05) plus grands laboratoires pharmaceutiques en Algérie.

En 2009, GSK Algérie a acquis le LPA⁴ afin d'étendre son portefeuille pharmaceutique et renforcer sa présence.

Le laboratoire GSK Algérie est le leader dans les gammes Antibiotiques, respiratoires et système nerveux.

Le site GSK Algérie produit plusieurs médicaments des marques GSK et LPA. Les plus importants sont :

- Sargenor
- PIMAG
- Deroxat 20 mg
- BACTROBAN
- ATARAX
- Salbutamol LPA
- MUXOL
- Clamoxyl 1g
- Augmentin 20mg

⁴ Laboratoire Pharmaceutique Algérien

La figure 2 représente l'organigramme du site GSK Algérie :

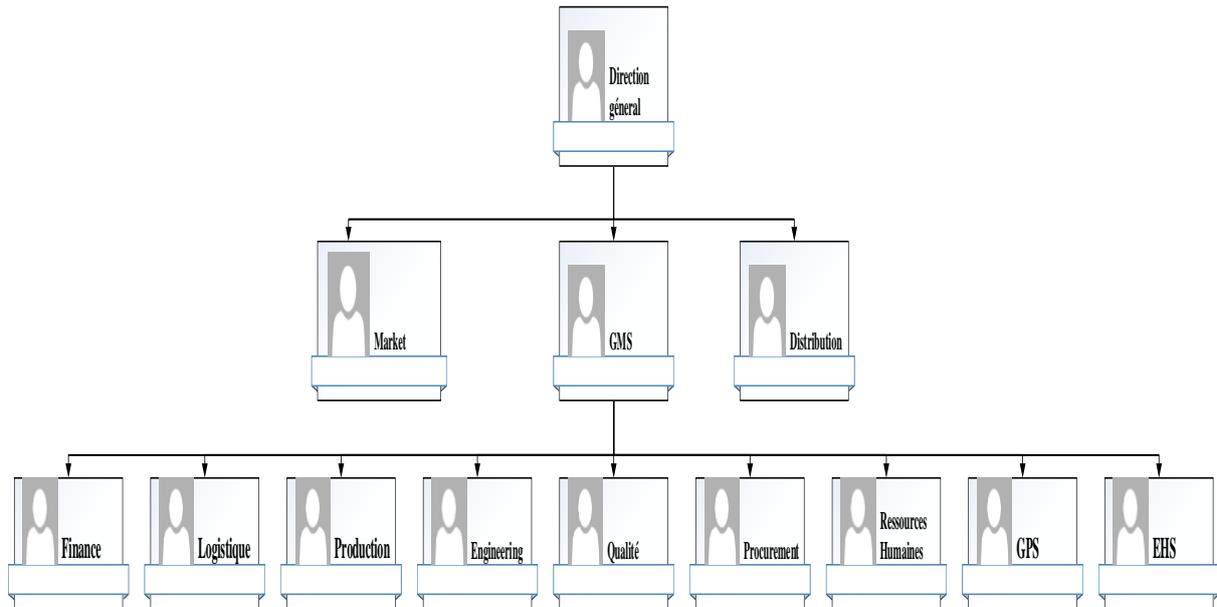


Figure 2 : Organigramme du Site GSK Algérie

1.3.1.1. Département qualité

La direction de qualité est d'une grande importance. Sa présence couvre la phase de recherche jusqu'aux phases de production et de contrôle d'un médicament qui veilleront sur la qualité des produits et la sécurité des patients et les réglementations locales et celles du groupe GSK

Le département qualité est organisé comme suit (figure3) :

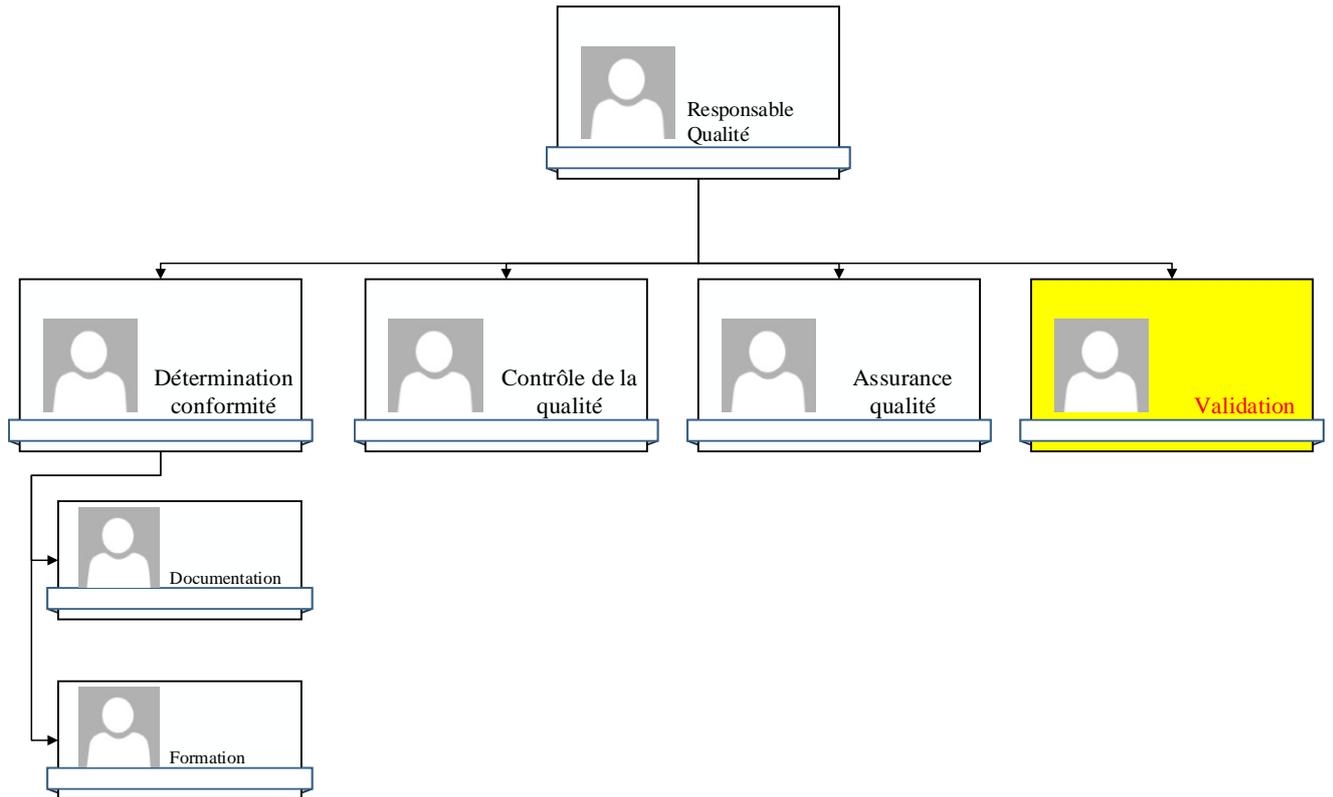


Figure 3 : Organigramme du département qualité

Le département de la qualité contient quatre sous départements :

1.3.1.2. Département de détermination conformité

Ce département est caractérisé par deux services ont pour but d'assurer la conformité des procédures et des standard Works par rapport aux exigences de GSK groupe :

- ✓ Service documentation
- ✓ Service formation

1.3.1.3. Département contrôle qualité

Ce département assure la qualité, l'efficacité et la sécurité de produit par des contrôles sur :

- Matières Premières ;
- Articles de conditionnement ;
- Le produit fini et semi fini ;
- Responsable sur le 'in use' des procédures et des standard work.

1.3.1.4. Département assurance qualité

C'est le département responsable sur le 'In place', c'est-à-dire sur la mise en œuvre des procédures et les standards de travail (work).

1.3.1.5. Département Validation

Le département validation a pour but de gérer et contrôler la validation, la qualification des équipements ainsi que les procédés qui ont un impact sur la qualité des produits et la sécurité des patients.

Le département validation est organisé comme suit (figure4) :

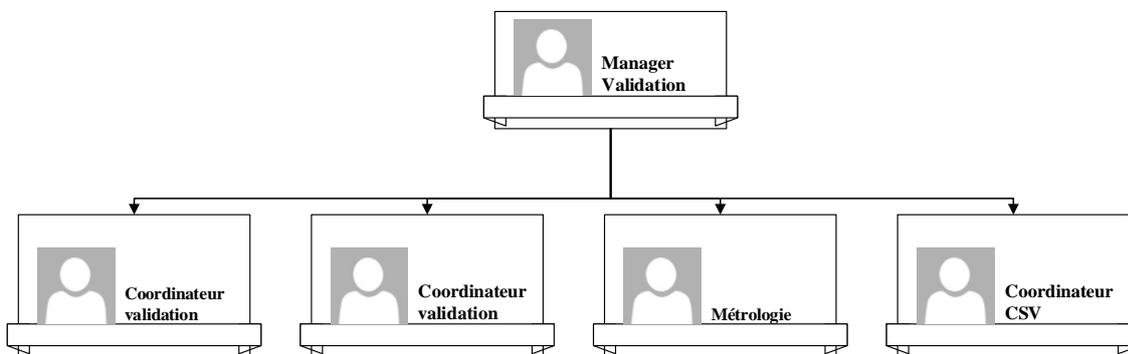


Figure 4 : Organigramme du département validation

Cette organisation est constituée d'un effectif de cinq personnes :

- un responsable, qui assure la gestion du département validation.
- deux coordinateurs qui s'occupent de la validation des équipements non informatisés afin d'assurer la qualité des produits, la sécurité des patients et la conformité à la réglementation ainsi qu'au QMS⁵.
- un coordinateur CSV⁶ chargé de l'implémentation des procédures et de la validation des équipements informatisées.
- un responsable métrologie chargé de la calibration et l'étalonnage (notons que par la suite l'aspect métrologie ne fait pas partie de notre champ d'étude).

⁵ Système de management de la qualité spécifique à GSK

⁶ Computer system validation

2. Etat des lieux

Notre état des lieux est présenté comme suit :

- Présentation du système informatisé ;
- Les remarques d'Audit ;
- Diagnostique du processus de validation des systèmes informatisés ;
- Problématique.

2.1. Validation des systèmes informatisés :

Un système informatisé comprend un ensemble de matériels et de logiciels qui remplissent l'ensemble de certaines fonctionnalités. L'application doit être validée et l'infrastructure informatique doit être qualifiée.

Lorsqu'un système informatisé remplace une opération manuelle, il ne doit pas en résulter une baisse de la qualité du produit, de la maîtrise du processus ou de l'assurance de la qualité. Il ne doit pas non plus en découler une augmentation du risque général lié au processus. (2)

La validation des systèmes informatisés est une discipline technique utilisée dans les industries pharmaceutiques pour s'assurer que chaque application de technologies de l'information s'acquitte de sa fonction prévue.

Les exigences de qualité stricte dans les industries pharmaceutiques réglementées de BPF imposent la nécessité de contrôles spécifiques et la mise en place de procédures tout au long du Cycle de vie de développement d'un équipement informatisé. La preuve que ces contrôles et procédures ont été suivis et qu'ils ont abouti à des logiciels de qualité (qui satisfont aux exigences) doit être correctement et complètement documentée.

Il faut savoir aussi qu'un problème dans une application de logiciel dans l'industrie pharmaceutique affectant l'environnement de production peut entraîner de graves conséquences négatives, y compris la perte possible de la vie.

2.2. Evaluation du site par le groupe GSK (Audit L3)

Suite à un Audit de niveau L3⁷ mené par le groupe GSK, un Finding Majeur a été signalé au niveau du département qualité concernant le service validation.

⁷ Un audit externe du site GSK Algérie par le groupe GSK

La validation des systèmes informatisés n'est pas procéduriée et les systèmes ne sont pas validés selon les nouvelles exigences.

2.2.1. Risk model

Ce document est trimestriel chez GSK. Nous allons présenter les deux graphes de « Quality Risk Model » des deux derniers trimestres de 2014 :

2.2.1.1. Risk Model du troisième trimestre de 2014

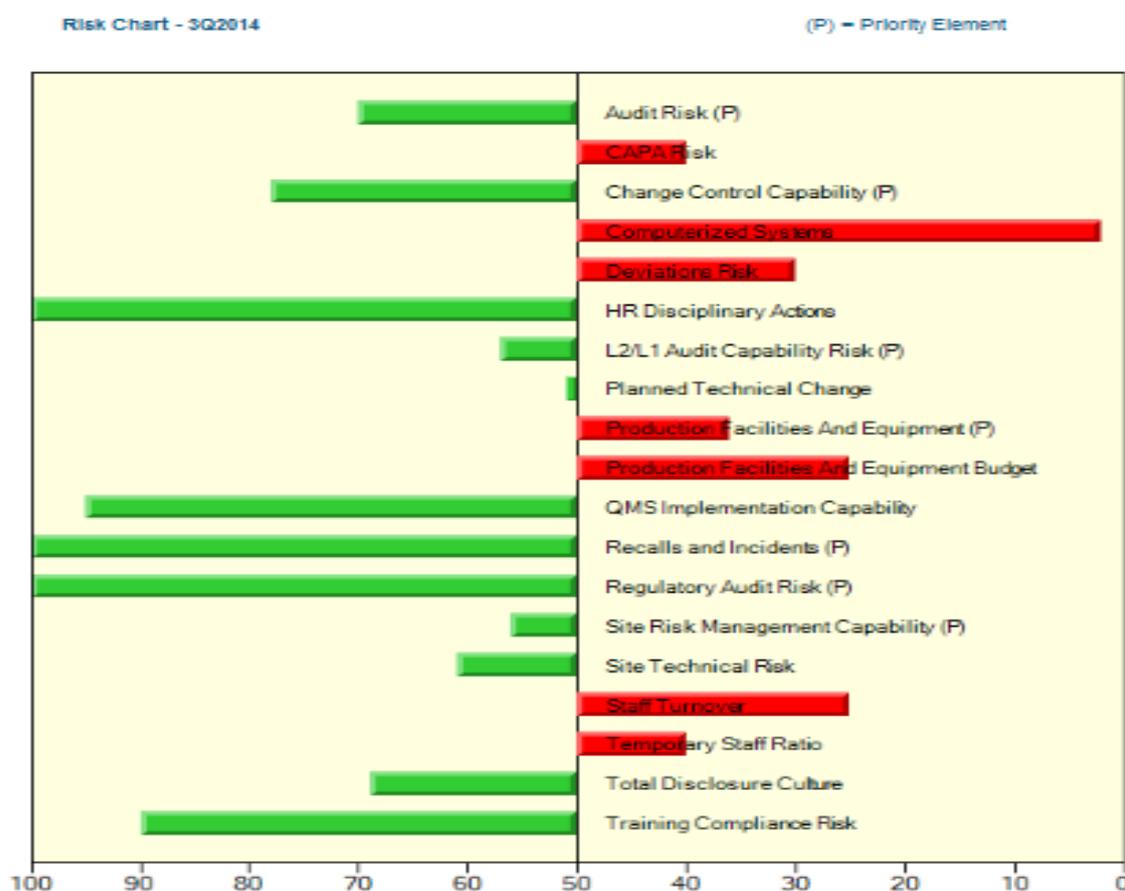


Figure 5 : Quality Risk Model troisième trimestre 2014 (3)

Vu que ce « Risk Model » est destiné au département qualité nous trouvons les processus clés de la qualité.

Le graphe (figure5) montre que chaque processus a son propre score qui est élaboré par le groupe GSK. Ce score donne une position sur le schéma sur une échelle de 100 :

- ✓ Les scores désignés en rouge sur le graphe indiquent les processus en faible contrôle et à risque élevé pour lesquels des plans d'amélioration doivent être élaborés.
- ✓ Les scores désignés en vert indiquent les processus hors risque, sous contrôle.

Une moyenne est faite par rapport à tous les scoring pour pouvoir évaluer le département qualité.

Continuant sur les remarques d'audit nous trouvons que dans le « Quality Risk Model » le computer systèmes en rouge situé au côté droit avec un score de 2, représentant un écart de -48 par rapport à la limite critique.

De ce fait, le système qualité est dans «low control».

Le graphe présent sur (figure6) montre le degré de contrôle du système qualité :

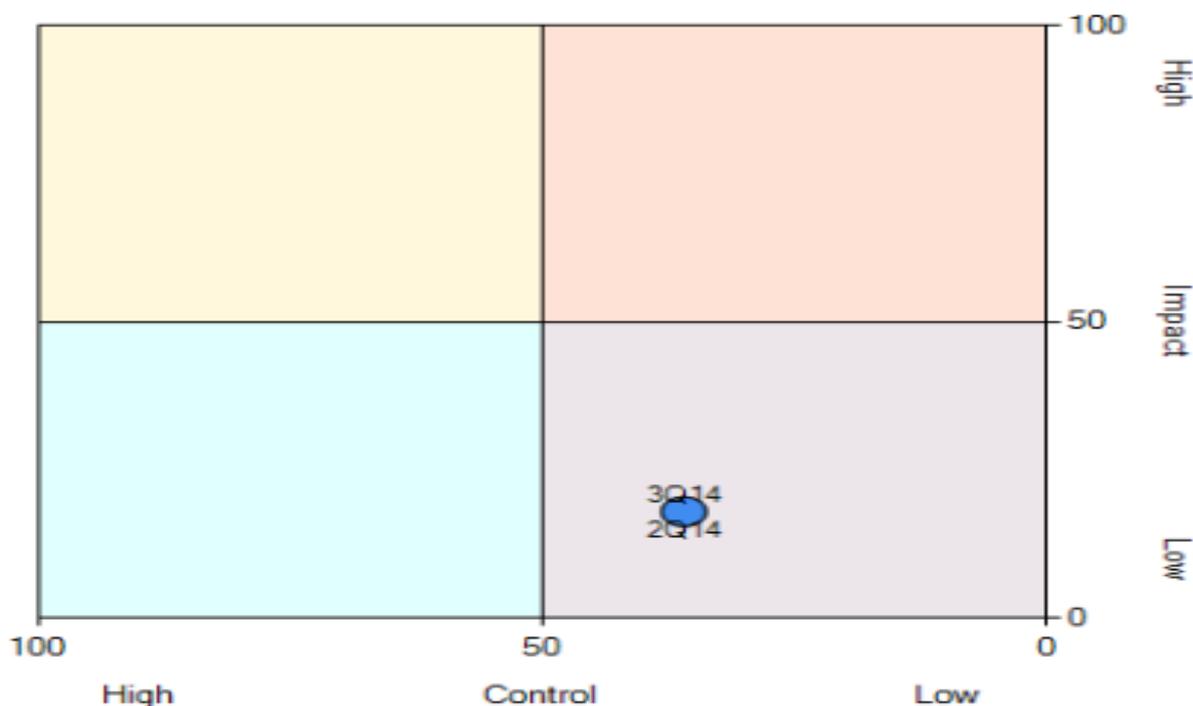


Figure 6 : le risque graphique troisième trimestre (3)

Le schéma de la figure6 démontre que le système qualité chez GSK Algérie est en « Low Control ». D'après l'expert qualité de GSK « *cela est dû principalement au scoring très bas du CSV et que par conséquent nous ne pouvons pas répondre au besoin de nos clients sans maîtriser les systèmes informatisés et les valider, sachant que les SI représentent 80% des processus de production* ».

2.2.1.2. Risk Model de quatrième trimestre de 2014

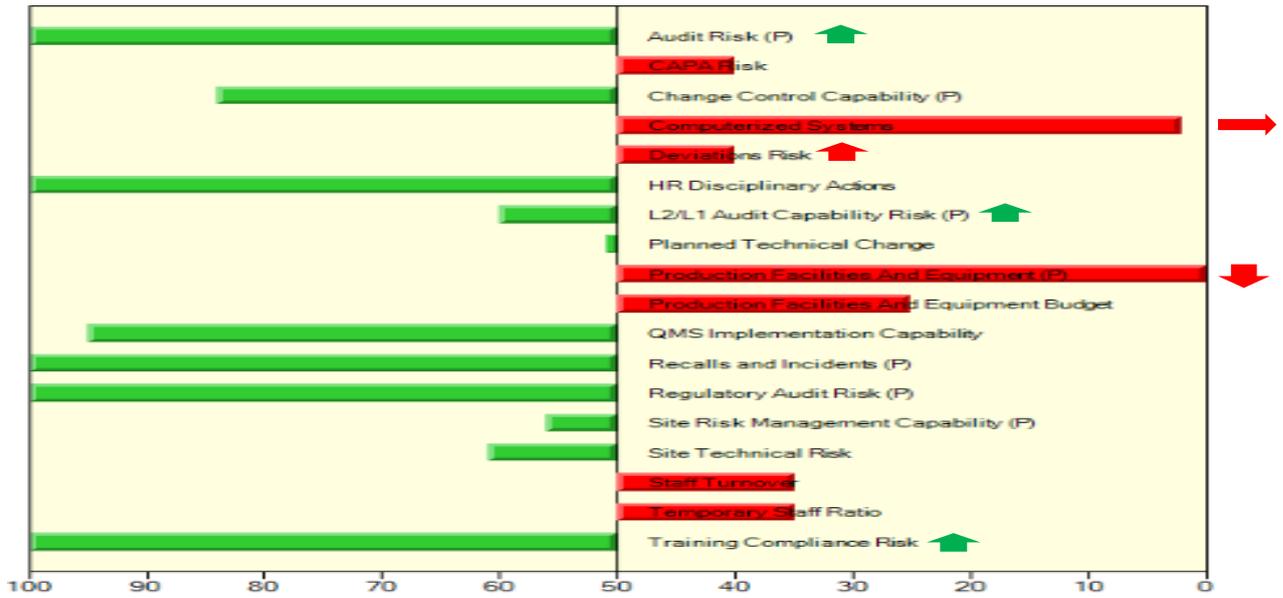


Figure 7 : Quality Risk Model quatrième trimestre 2014 (3)

Nous remarquons que certains processus clé se sont améliorés, notamment le processus audit risk qui rappelle nous le a fait l'objet d'un PFE en juin 2014 (4). Par contre le score de la validation des systèmes informatisés est le même celui de troisième trimestre.

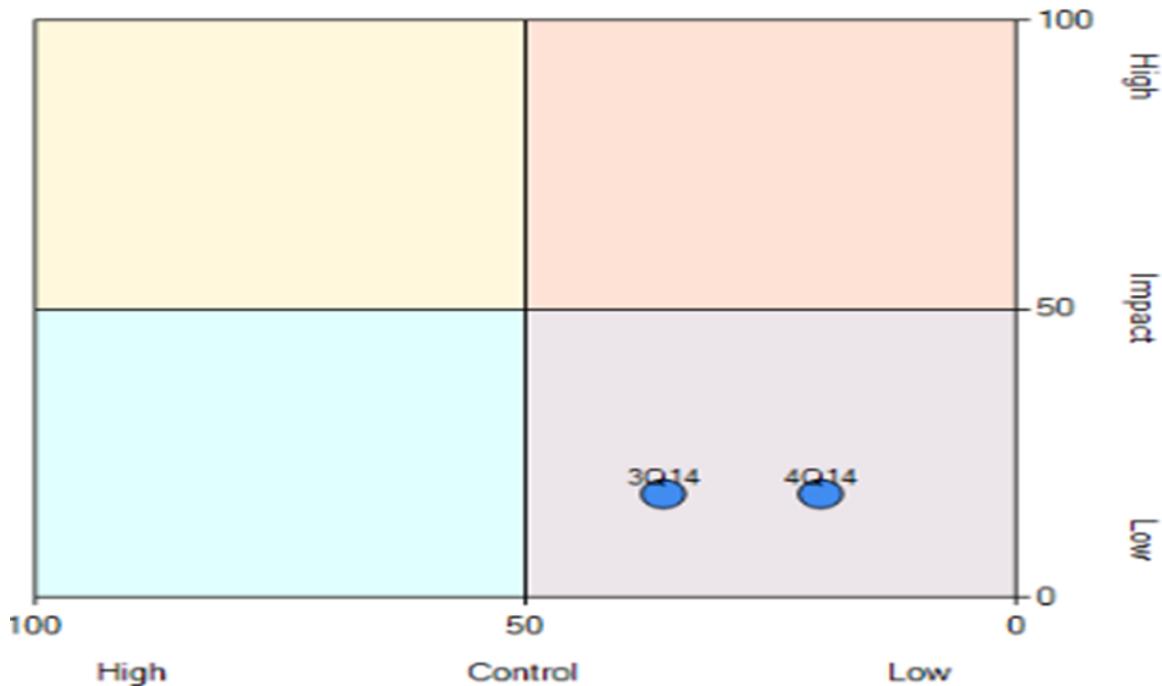


Figure 8 : Quality Risk Model quatrième trimestre 2014 (3)

La figure 8 montre que pour le quatrième trimestre 2014, le système qualité est toujours en « Low control » avec même une légère détérioration.

2.3. Diagnostic du processus de validation des systèmes informatisés :

Afin d'identifier les leviers d'amélioration de la validation des systèmes informatisés (CSV), nous avons effectué un scoring en collaboration avec un expert CSV.

La démarche de scoring est basée sur le nombre de point (1, 4 ou 7) donné à chacune des 58 questions exigées par les standards de GSK.

Le nombre de points total obtenu est converti en un score (Annexe1 : la matrice de convertisseur de score).

Le graphe de la figure9 décrit l'évolution du score vs nombre des points. Le score minimum est de « 2 » c'est-à-dire moins de 247 point (60% des points possibles) donc il faut environ 35 questions qui réalisent 7 points chacune pour atteindre le score de « 3 » à partir duquel le scoring peut être accéléré.

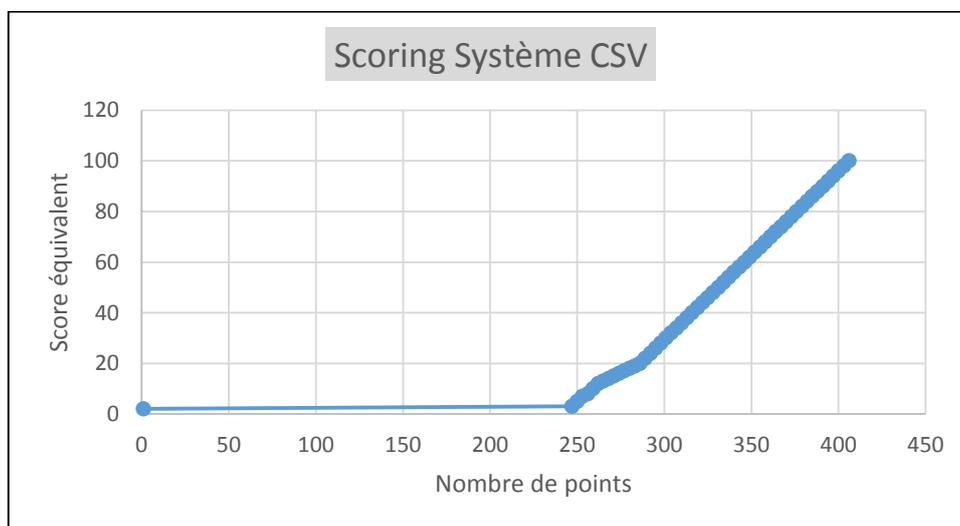


Figure 9 : Scoring Computer System Validation

Dans le tableau 1, nous avons résumé les principales catégories sur lesquelles, nous pouvons agir afin d'améliorer le score actuel.

Tableau 1 :Plan d'amélioration du score (5)

Principales catégories	Points alloués	Point à gagner
Création des procédures (étape 1 de l'implémentation)	7	3
Formations (étape 2 de l'implémentation)	21	18
Création d'un planning de validation pour les systèmes existants (étape 3 de l'implémentation)	28	24
Mise à jour du SVMP avec procédures	56	48
Audit réglementaire	28	24
Expérience	14	12
Inspection readiness	14	12
Dream	7	6
Revue périodique	7	6
Gestion des accès /gestion configuration backup accès systèmes	35	21

Des actions menées relativement à ces catégories peuvent améliorer la note globale de 174 points et permettront un meilleur score au CSV.

Nous remarquons que les deux catégories les plus importantes (mise à jour de SVMP, Création d'un planning de validation pour les systèmes existants) sont en relation directe avec la validation. Ce qui veut dire que l'amélioration du CSV est dépendante de celle du système de validation.

2.4. Problématique

L'industrie pharmaceutique se doit d'un point de vue à la fois éthique, réglementaire et commercial de produire et de mettre sur le marché des médicaments possédant un haut degré de qualité.

GSK Algérie comme les autres filiales au monde devrait adopter les nouvelles exigences et adapter son système qualité en conséquence. C'est Pourquoi le groupe GSK a initié le projet « Remédiation » pour éliminer les écarts qualitatifs et quantitatifs entre le système management qualité local et le QMS du groupe.

Notre problématique fait partie de ce projet Remédiation, Suite à l'absence de validation des systèmes informatisés sur le site GSK Algérie, le système qualité est en « low control », cela génère un risque d'un écart important par rapport aux exigences GMP⁸ et les standards QMS.

La problématique que GSK Algérie nous a confiée est d'implémenter le processus CSV. Mais avant cela, nous devons d'abord mettre à niveau le système Validation. Donc notre mission consiste à mettre à niveau le système Validation afin d'améliorer le score CSV.

Mais comment pouvons-nous y procéder ?

Nous avons ainsi suivi la méthodologie de transformation adoptée par GSK, «PDDIE&G»⁹ pour :

- Mettre en conformité le système validation.
- Mise en œuvre de validation des systèmes de contrôles.

Conclusion

En résumé, l'absence de validation des systèmes informatisés sur le site GSK Algérie, avait un impact négatif sur le système qualité. Ce qui a poussé GSK Algérie à chercher l'implémentation du système CSV. Dans ce contexte et pour répondre à cette problématique nous allons développer notre travail sur deux axes :

- La mise en conformité du processus validation
- La mise en œuvre de validation des systèmes de contrôles.

⁸ Good Manufacturing Practices

⁹ Prepare, Diagnose, Design, Implementation, Embed and Grow

Chapitre II : Notions sur la qualité dans le domaine pharmaceutique

Introduction

Nous introduirons dans ce chapitre le système de qualité pharmaceutique ainsi que la validation et la qualification dans le domaine pharmaceutique. Par la suite nous présentons la démarche d'amélioration continue chez GSK.

1. Système de qualité pharmaceutique

Pour atteindre plus sûrement cet objectif de qualité, l'entreprise doit posséder un système qualité pharmaceutique bien conçu et correctement mis en œuvre intégrant les bonnes pratiques de fabrication et la gestion du risque qualité. Dans l'industrie pharmaceutique, la «gestion qualité» est définie comme l'aspect de management qui détermine et met en place la politique qualité de l'entreprise telle que exprimée et autorisée par la directives et recommandations. (6) (7)

1.1. Qualité dans l'industrie pharmaceutique

La qualité est une notion relative qui nécessite d'être définie de manière à permettre d'être reconnue et évaluée. Nous définissons la qualité de différents points de vue :

- De vue clients comme le résultat de la comparaison entre ce qu'il perçoit d'un produit ou d'un service, et ce qu'il en attend.
- Du point de vue entreprise la qualité peut se définir comme la réponse à un objectif de conformité du produit ou de service à des spécifications.
- La normalisation tient compte de ces deux perspectives, la norme internationale ISO nous donne une définition de la qualité, plus abstraite mais qui permet, en réalité, d'assez bien caractériser la relation entre l'entreprise et ses clients la qualité est « l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences ». (8)

Ce concept général s'applique à tous les secteurs d'activité et concourt à la satisfaction du consommateur. Appliquée au domaine pharmaceutique, cette notion équivaut à l'ensemble des facteurs qui contribuent à la sécurité, l'efficacité et l'acceptabilité des médicaments.

1.1.1. Gestion de la qualité dans le domaine pharmaceutique

La gestion de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des dispositions prises pour garantir que les médicaments sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. (6) (9)

Selon l’OMS, les éléments de base de la «gestion de la qualité» sont :

- Une infrastructure appropriée ou «système qualité», qui englobe la structure organisationnelle, les procédures, les processus et les ressources ;
- Des actions systématiques nécessaires pour assurer que le produit satisfait aux exigences de qualité requises. L’ensemble de ces actions représente l’«assurance qualité». (10)

1.2.1. Le système de qualité pharmaceutique

Le système qualité pharmaceutique est un ensemble d’éléments à mettre en œuvre de manière coordonnée et adaptée à la taille et à la complexité des activités de l’entreprise qui sont prises en considération lors du développement ou de la modification du système. (11)

Le système de la qualité est régi par les exigences de nombreux référentiels :

- Le Code de la Santé Publique (CSP)
- Les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) : assurent la qualité des essais cliniques
- Les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) : assurent la qualité des Etudes pré cliniques
- Les Bonnes Pratiques de fabrication (BPF) : garantissent la qualité des produits pharmaceutiques
- Les Bonnes Pratiques d’achat (BPA) : organisent la fonction achat et son environnement.

L’objectif des BPF est d’assurer la conformité aux spécifications du dossier d’enregistrement, l’homogénéité inter et intra-lots, la reproductibilité et la traçabilité du produit.

1.1.2. Bonnes pratiques de fabrication des médicaments

Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de la gestion de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente, selon les normes de qualité adaptées à leur usage et requises par l’autorisation de mise sur le marché, l’autorisation d’essai clinique ou les spécifications du produit. Les bonnes pratiques de fabrication s’appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité. Les exigences fondamentales des bonnes pratiques de fabrication sont les suivantes selon le guide de bonne pratique de fabrication :

1. Tous les procédés de fabrication sont clairement définis, systématiquement revus à la lumière de l’expérience et montrent qu’ils sont capables de produire de façon répétée des médicaments de la qualité requise et conformes à leurs spécifications ;
2. Les étapes critiques de la fabrication et toutes les modifications importantes sont validées
3. Tous les moyens nécessaires à la mise en œuvre des BPF sont fournis, y compris :

Notions sur la qualité dans le domaine pharmaceutique

- un personnel qualifié et formé de façon appropriée ;
 - des locaux convenables et suffisamment spacieux ;
 - du matériel et des services adéquats ;
 - des produits, récipients et étiquettes corrects ;
 - des procédures et instructions approuvées, conformes au système qualité pharmaceutique ;
 - un stockage et des moyens de transport appropriés.
4. Les instructions et les procédures sont rédigées dans un style approprié et utilisent un vocabulaire clair et sans ambiguïté, particulièrement adapté aux installations ;
 5. Les procédures sont mises en œuvre correctement et les opérateurs sont formés dans ce sens ;
 6. Des relevés sont établis manuellement et/ou avec des appareils d'enregistrement, pendant la fabrication ; ils prouvent que toutes les étapes requises par les procédures ont effectivement été suivies et que, qualitativement et quantitativement, le produit obtenu est conforme à ses spécifications ;
 7. Toutes les déviations significatives sont enregistrées de façon détaillées et examinées, dans le but d'en déterminer la cause et de mettre en œuvre des actions correctives et préventives appropriées ;
 8. Des dossiers de fabrication et notamment de distribution sont établis en vue de retracer l'historique complet d'un lot ; ils sont rédigés de façon claire et restent facilement accessibles ;
 9. La distribution des médicaments comporte le minimum de risques pour leur qualité et tient compte des bonnes pratiques de distribution ;
 10. Un système de rappel est organisé pour le cas où il s'avérerait nécessaire de rappeler un lot de produit ;
 11. les réclamations concernant les produits sont examinées, les causes des défauts de fabrication recherchées et les mesures appropriées prises, non seulement en ce qui concerne les produits défectueux mais également en vue de prévenir le renouvellement de ces défauts. (6)

La mise en place du Système Qualité dans L'entreprise marque l'engagement de la Direction vers une démarche Assurance Qualité. Le système de la qualité d'une industrie pharmaceutique comprend :

- Le contrôle de la qualité

- L'assurance de la qualité

Les concepts d'assurance qualité, de contrôle qualité et de gestion du risque qualité représentent les aspects de la gestion qualité et engagent la responsabilité de l'ensemble du personnel. (11)

1.1.2.1. Le contrôle de la qualité

Il caractérise l'ensemble des activités nécessaires et appropriées qui garantissent que les matières premières et les produits finis sont libérés si leur qualité a été jugée satisfaisante aux normes et règlements internes. (11)

1.1.2.2. L'assurance de la qualité

Elle représente l'ensemble des actions préétablies et systématiques, nécessaires pour donner la confiance appropriée en ce qu'un produit ou un service satisfera aux exigences relatives à la qualité. Elle s'assure que tous les moyens sont mis en œuvre pour obtenir un niveau de qualité défini. Son action est préventive. (11)

2. Validation dans le domaine pharmaceutique

La validation est une exigence réglementaire permettant de garantir la conformité des installations, utilités, équipements, systèmes, des processus et des procédés informatisés ou non dans le domaine pharmaceutique. Elle permet la maîtrise des procédés et des équipements et l'identification de leur source de variation.

2.1. La validation

Le terme « validation » ou « valider » est employé dans des contextes différents et avec des significations variables. Ainsi, Selon l'OMS « La validation se définit comme une démonstration assurant, avec un grand degré de certitude et preuves à l'appui, qu'un procédé permettra d'atteindre les résultats escomptés, de façon uniforme et continue ».

Les **BPF** définissent la validation comme étant « l'établissement de la preuve en conformité avec les principes de bonnes pratiques de fabrication, que la mise en œuvre ou l'application de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés. »

2.1.1. Les différents types de validation

Il existe trois types de validation :

2.1.1.1.Validation Prospective :

Validation préalable à la commercialisation d'un produit. Validation reposant sur une série de lot, produits dans les conditions de routine et supportée par un protocole préalablement approuvé. La mise sur le marché de ces lots de validation et l'utilisation du procédé en routine sont autorisées lorsque la validité du procédé a été prononcée. C'est l'approche privilégiée. Elle est notamment obligatoire dans le cas d'un équipement, système, procédé nouveau ou ayant subi des modifications importantes. (6) (10) (12)

2.1.1.2.Validation Concomitante

Validation menée parallèlement à la commercialisation d'un produit. Elle repose sur les données recueillies au cours de l'exécution réelle d'un procédé déjà en place dans une unité de production. Dans cette situation, les données de la validation sont recueillies au cours de plusieurs exécutions du procédé et évaluées pour valider celui-ci. Il faut rédiger un protocole pour définir les informations à recueillir et à évaluer. Cette méthode peut convenir aux fabricants établis depuis longtemps et qui ont une bonne maîtrise de leurs procédés de fabrication et peut être utilisé dans le cas de produits à faible demande ou à péremption courte ou en cas de produits d'urgence médicale lorsqu'il y a risque de rupture de produit sur le marché.

2.1.1.3.Validation rétrospective

Validation basée sur l'analyse de données existantes (dossiers de lots, analyses de tendance) pouvant témoigner de l'efficacité et de la stabilité du procédé.

Ce type de validation est réservé aux procédés bien établis pour lesquels une validation prospective ou concomitante n'est pas possible.

Cette forme de validation n'est en général pas reconnue pour plusieurs raisons :

- L'absence de protocoles de validation indique habituellement un manque de documentation et les données ne sont consignées que sous la forme accepté/rejeté, ce qui empêche les analyses statistiques ;
- les analyses rétrospectives ne peuvent être faites que sur un système, un élément du matériel ou un procédé qui n'a jamais été révisé, réparé ou modifié ;
- Il en résulte donc qu' à moins d'avoir une bonne documentation sur les interventions pratiquées, on ne peut pas connaître la période couverte par l'analyse rétrospective (6).

2.2.Plan directeur de validation (Le SVMP)

Le plan directeur de validation est un document organisationnel réglementaire, couvrant l'établissement dans son ensemble et décrivant le matériel, les systèmes, les méthodes et les procédés à valider, ainsi que le moment de ces validations, il est à présenter en cas d'inspection ou d'audit. (10)

Les objectifs de plan directeur de validation sont divers :

- Il détermine les responsabilités, les ressources et budgets ;
- Il décrit le projet, ce qui permet d'en déduire le niveau de qualification à engager et la documentation associée ;
- il contient un planning d'actions à prendre dans l'exercice de validation
- et prévoit le suivi opérationnel, la maintenance préventive des installations, la gestion des changements. (13)

2.3.La qualification

La qualification est une Opération destinée à démontrer de façon tangible et documentée qu'un local, équipement ou système fonctionne de façon reproductible, fiable et conformément aux intentions conceptuelles, en suivant un protocole prédéfini. (12)

La Qualification est un outil de l'Assurance Qualité qui permet de :

- Vérifier et de garantir la fiabilité des installations et des équipements
- D'établir la documentation relative à son utilisation
- Prévoir la maintenance, le nettoyage, le changement d'éléments défectueux afin d'assurer la conformité aux référentiels et aux spécifications établies (13)

2.4.Les protocoles

Documents décrivant la planification, les opérations à réaliser, les conditions de réalisation et les critères d'acceptation d'une qualification (QC, QI, QO ou QP) concernant un système, un sous-système ou un ensemble de systèmes. (10)

2.5.Dossier de qualification

Les protocoles de validation du matériel et des systèmes se répartissent normalement en quatre parties : qualification de conception, qualification des installations, qualification opérationnelle et qualification des performances, abrégées en QC, QI, QO et QP.

2.5.1. Qualification de conception

La qualification de la conception (QC) est Le premier élément de la validation de nouvelles installations, systèmes ou équipements. Selon les BPF, la qualification de conception est la «Vérification documentée que la conception proposée des installations, systèmes et équipements convient aux usages auxquels ils sont destinés ».

La QC permet de s'assurer de la conformité au niveau de la conception, mais l'adéquation avec les exigences client est également évaluée grâce au commissioning (mise en service).

2.5.2. Qualification d'installation

Le BPF définit la qualification d'installation comme étant « Vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant ».

La qualification de l'installation (QI) doit être réalisée sur les installations, systèmes et équipements neufs ou ayant subi des modifications. (6)

Les tests de QI sont dit «statiques», ils ont pour but de vérifier la conformité par rapport aux spécifications, et permettent de détecter les défauts de conception, fabrication et installation. C'est une prise en main de l'équipement/système/installation. (13)

La QI doit comporter au minimum les éléments suivants selon BPF :

- a) Installation des équipements, canalisations, maintenance et appareillages de mesures contrôlés au regard des plans de réalisation et des spécifications en vigueur ;
- b) Collecte et examen des instructions opératoires et des exigences en matière d'entretien du fournisseur ;
- c) Exigences en matière d'étalonnage ;
- d) Vérification des matériels de construction.

2.5.3. Qualification opérationnelle

La qualification opérationnelle (QO) doit succéder à la qualification de l'installation.

La qualification opérationnelle définit par le BPF « Vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu sur toute la gamme d'exploitation. »

Ce document décrit les informations requises pour établir, preuves à l'appui, que tous les éléments d'un système ou tout matériel fonctionnent bien comme prévu (10).

La QO doit comporter au minimum les éléments suivants :

- a) Essais développés à partir de la connaissance des procédés, systèmes et équipements ;
- b) Essais visant à inclure une condition ou un ensemble de conditions englobant les limites d'exploitation supérieures et inférieures, parfois qualifiées de conditions représentatives du «pire cas» (« worst case »). (6)

2.5.4. Qualification de performance

Cette partie de la validation du matériel et des systèmes intervient après la réalisation, l'examen et l'approbation de la qualification des installations et de la qualification opérationnelle (10)

Ainsi la QP est défini par BPF comme étant « Vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été agencés, sont en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opérationnelle approuvée et de la spécification du produit.»

La QP doit comporter au minimum les éléments suivants :

- a) Essais réalisés au moyen d'équipements de production, de substituts qualifiés ou de produits simulés, développés à partir de la connaissance du procédé et des installations, systèmes ou équipements ;
- b) Essais visant à inclure une condition ou un ensemble de conditions englobant les limites d'exploitation supérieures et inférieures. (6)

3. Démarche d'amélioration continue :

Introduction :

L'amélioration continue consiste à mettre en place des actions permettant de parvenir aux meilleurs niveaux de qualité et de productivité. Pour mener à bien cette démarche, il est nécessaire d'impliquer tous les acteurs de l'entreprise dans la recherche quotidienne d'efficacité et d'amélioration. (14)

3.1.Démarche qualité chez GSK :

Pour parvenir aux meilleurs niveaux de qualité et de compétitivité, les entreprises doivent adopter une approche d'amélioration continue, c'est à dire impliquer tous ses acteurs dans une recherche quotidienne d'efficacité.

« Amélioration continue » est la traduction usuelle du mot Japonais « Kaizen ». Le Kaizen est une philosophie, plus qu'une démarche figée. Pour suivre cette philosophie, plusieurs méthodes ont été créées elles que les méthodes SMED, TPM, Poka Yoké, ou encore l'AMDEC ou 6 sigma.

Afin de mettre en place une démarche d'amélioration continue, GSK Algérie suit une philosophie qui ressemble à celle de l'outil PDCA, nous parlons de la roue de qualité ou de PDDIE&G présentée dans la figure10. (14) (4)



Figure 10 : La roue de la démarche qualité chez GSK (15)

3.2.Le référentiel d'amélioration continue GSK (15) : « Standard of Work GSK »

En se basant sur la démarche d'amélioration continue chez GSK (DDIE&G), et afin de bien améliorer un processus, nous avons le « *standard Work* » GSK qui est une approche composé de cinq étapes :

Démarche d'amélioration continue

Etape	But	Actions à réaliser
Prepare	L'établissement d'une base de données du processus à améliorer.	<p>Définition des KPIs : Les indicateurs sur lesquels en se basant pour juger l'état du processus.</p> <p>Récolte des historiques des réalisations ;</p> <p>Récolte des données sur les dysfonctionnements enregistrés dans le processus ;</p> <p>Benchmark : Le but de cette action est de récolter le maximum de bonnes pratiques ; Elles permettent de tirer profit des avancées réalisées dans les autres sites GSK.</p>
Diagnose	La description de l'état actuel du processus.	<p>Revue opérationnel du processus en assistant à la réalisation des activités du processus diagnostiqué, afin de prendre une connaissance pratique du processus ;</p> <p>Cartographie du processus et de l'organisation associée ;</p> <p>Analyse des historiques et des tendances : Elle permet de déterminer les performances du processus analysé ;</p> <p>Revue et analyse de l'efficacité de traitement des dysfonctionnements précédents ;</p> <p>Réalisation d'une analyse des écarts des procédures du processus par rapport aux exigences du groupe GSK ;</p> <p>Interview des parties prenantes : les interviews avec les parties prenantes garantissent que le diagnostic effectué est général. Il prend en charge tous les problèmes et préoccupations des personnes impliquées dans le processus ;</p> <p>Réalisation d'un Brainstorming sur les dysfonctionnements et les bonnes pratiques : à l'issue du Brainstorming, une liste des principaux dysfonctionnements sera rédigée. Elle sera complétée par une autre liste des bonnes pratiques à maintenir ou à développer dans le processus future ;</p> <p>Réalisation d'une analyse des principaux dysfonctionnements : la phase du diagnostic est clôturée par l'élaboration d'une liste des causes racines. Ces causes sont considérées comme la source des dysfonctionnements identifiés.</p>

Démarche d'amélioration continue

Design	La conception des solutions proposées.	<p>Choix du responsable et de l'organisation associée au processus ;</p> <p>Conception de la nouvelle cartographie du processus ;</p> <p>Mise à jour ou création de la documentation du processus ;</p> <p>Identification des formateurs et des personnes à former ;</p> <p>Conception du Tracker ;</p> <p>Réaliser un change contrôle si nécessaire.</p>
Implement	L'implémentation des solutions « In place ».	<p>Mise à jour ou création des procédures de processus ;</p> <p>Mise à jour ou création de pack de formation ;</p> <p>Mise à jour ou création de la documentation (Rapport, Fiche, ...) ;</p> <p>Conception de tracker ;</p> <p>Instaurer un management des performances ;</p> <p>former le personnel et mise à jour des descriptions de postes.</p>
Embed & Grow	<p>La pérennisation de l'implémentation en passant par :</p> <p>« <i>in use</i> »</p> <p>« <i>in control</i> »</p> <p>« <i>Sustainable</i> ».</p>	<p>Effectuer des revues des performances périodiquement ;</p> <p>Réaliser des améliorations ;</p> <p>Coaching des utilisateurs ;</p> <p>Effectuer des interviews avec les utilisateurs pour avoir leur feedback ;</p> <p>Réaliser des revues de l'efficacité des actions entreprises.</p>

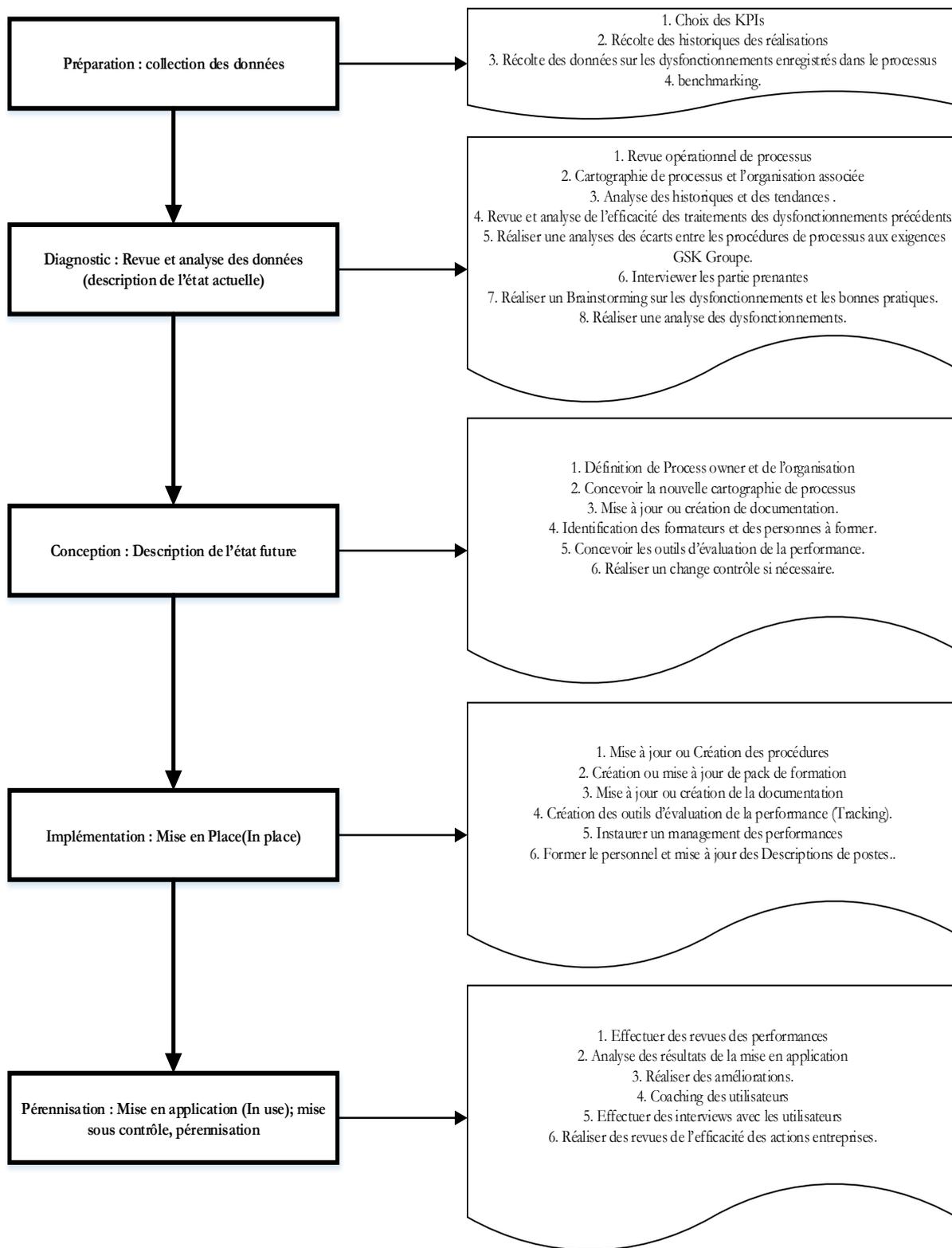


Figure 11 : Référentiel d'amélioration continue GSK (15)

Conclusion

Dans ce chapitre nous avons résumé La démarche d'amélioration continue chez GSK qui permet à l'entreprise de s'engager dans une vision d'amélioration continue sur laquelle GSK groupe s'est basé pour lancé le projet remédiation afin de mettre à niveau toutes ses filiales.

Chapitre III : Application en entreprise

Introduction

Dans ce chapitre relatif à l'étude pratique, nous allons exposer l'essentiel de notre travail en mettant la lumière, en première lieu, sur le système actuel de la validation, puis en présentant l'application d'une démarche méthodologique de la mise à niveau du système de validation et en fin, la mise en œuvre de la validation des systèmes de contrôle.

1. Présentation du système actuel de validation :

Cette opération consiste à établir la preuve, avec un haut degré d'assurance, qu'un processus donné dans une utilisation spécifique selon des paramètres définis donnera une entité reproductible conforme aux exigences qualitatives et quantitatives pour la qualité, nécessaire dans le dossier d'enregistrement.

Maintenant nous allons présenter les points principaux du système de validation au niveau de GSK Algérie (figure10) :

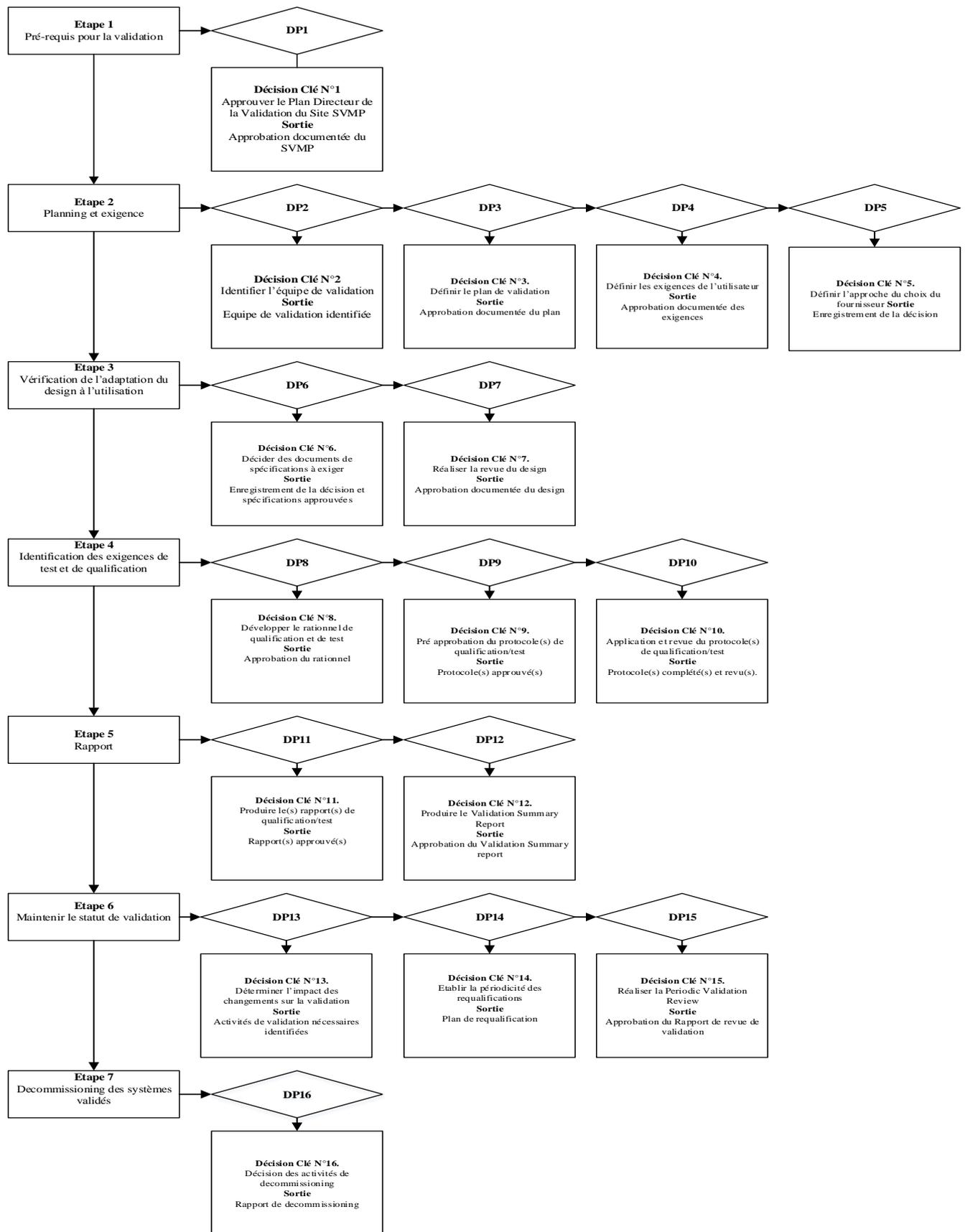


Figure 12: Process Map site GSK Algérie (référence interne, 2014)

Le Process MAP qui explique le cycle de vie de la validation, se divise en 3 parties :

- Partie préparation
- Partie technique
- Partie maintien de statu validé

1.1. Partie préparation

Cette partie consiste à définir la stratégie de validation, elle regroupe les deux premières étapes :

1.1.1. Prérequis pour la validation :

C'est l'étape d'établir un plan globale de validation du site. Dans ce plan on met toute les activités menées par le département validation.

1.1.2. Planning et exigences :

Dans cette étape, on fractionne les activités dans le plan global en des plans de validation menés par des équipes de validation. Chaque plan de validation contient l'approche et tous les protocoles de validation adaptés à l'activité que l'équipe doit réaliser.

1.2. Partie technique

C'est la partie d'exécution du plan de validation, c'est la partie la plus importante qui se divise en trois étapes :

1.2.1. Vérification de la conception :

La qualification de la conception « QC » est un procédé qui permet d'assurer que la qualité du produit et sa conformité aux exigences réglementaires et GMP sont assurés par la conception du système. Cette activité doit être documentée afin de fournir l'évidence que la conception correspond aux standards de qualité.

1.2.2. Test et qualification :

Après l'établissement du QC, une approche de qualification et de test des systèmes doit être considérée et rationalisée.

L'approche de qualification/test se fait selon les étapes suivantes :

- Test du fournisseur ou FAT (Factory Acceptance Testing)
- SAT (Site acceptance Testing) test sur site
- QI qualification d'installation et QO Qualification opérationnelle :

Tests dont le but est de démontrer que les systèmes sont installés et opérationnels comme il a été désigné et spécifié.

➤ PQ qualification de performance/ PV validation du process :

Test dont la finalité est de démontrer que le process, lorsqu'il est entrepris suivant des paramètres définis, coïncide avec les critères d'acceptation.

1.2.3. **Report :**

Cette étape a pour objectif de convertir tous les résultats de qualification et de tests en des rapports pour rationaliser et clôturer l'activité de validation ; le rapport doit contenir des références de tous les protocoles ou un document utilisé lors de l'activité de validation.

1.3. **Partie maintien de statu validé :**

Les activités de validation doivent être maintenues durant toute la vie du système, depuis la définition des exigences de l'utilisateur jusqu'à la mise hors service du système et doivent assurer que le système fonctionne d'une manière conforme.

Cette partie est composée de deux étapes :

1.3.1. **Maintenir le statut de validation**

Tous les changements effectués dans le système validé, planifiés ou non planifiés doivent être révisés et l'impact potentiel du statut validé du système doit être déterminé avant d'entamer toute opération de changement.

Les systèmes doivent être listés pour identifier ceux qui requièrent une requalification périodique. Les systèmes validés doivent être périodiquement revus afin de s'assurer que le statut du système est maintenu.

1.3.2. **Decommissioning d'un système validé**

Lorsqu'un système validé (ou une partie du système validé) est retiré d'un service opérationnel, il doit être mis hors service d'une manière contrôlée. Le travail doit être effectué de manière à démontrer qu'au moment où le système a été retiré de son usage de routine, il fonctionnait en accord avec des exigences spécifiques et qu'il assurait sa fonction.

2. Présentation de l’application d’une démarche méthodologique de la mise à niveau du système Validation :

La mise à niveau du système validation est pilotée par la démarche d’amélioration continue de GSK (PDDIE&G). Notre projet est décliné du projet remédiation, ce projet exige l’implication et l’engagement de tout le personnel de l’entreprise.

Le diagramme de Gant (figure11) représente les tâches avec leurs délais de réalisation prévisionnelle.

Mois		février		Mars				Avril				Mai			
Semaine		3ème semaine	4ème semaine	1ère semaine	2ème semaine	3ème semaine	4ème semaine	1ère semaine	2ème semaine	3ème semaine	4ème semaine	1ère semaine	2ème semaine	3ème semaine	4ème semaine
		Etapas	prepare												
diagnose															
design															
implementation															
système de contrôle	implementation														

Figure 13 : Diagramme de Gant de la mise à niveau du système de Validation (12)

2.1. Prépare :

Prépare est une phase nécessaire dont l’objectif est de créer une base de données. Elle va servir dans tous le cycle de la démarche de mise à niveau du système validation. Elle représente une phase importante dans la démarche de l’amélioration continue.

De ce fait, nous avons élaboré cette phase en quatre étapes :

2.1.1. Identifier les sources de donnée :

Nous avons travaillé en collaboration avec le personnel de validation pour identifier les sources de benchmarks, nous avons aussi contacté un expert régional Validation pour valider les sources des données qui peuvent être appliquées sur le site GSK Algérie.

En premier lieu nous avons eu les coordonnées de l’expert régional que nous avons contacté afin qu’il nous facilite la tâche de Benchmark, en nous proposant des sites GSK qui ont été confrontés aux mêmes situations que GSK Algérie. Les sites proposés par cet expert étaient les suivants :

- Mayenne

- Notre-Dame-de-Bondeville(France)

-Australie

Egalement, il nous a recommandé l'utilisation des standards du groupe GSK (QMS) actuels.

2.1.2. Collecter les données :

2.1.2.1. Référence et benchmark :

Nous avons eu l'accès à l'intranet de GSK. Cet accès a été non seulement notre source d'informations mais aussi il nous a facilité la recherche sur les données.

Au départ, nous avons entamé notre recherche en contactant les sites suggérés par l'expert régional de validation afin de percevoir les procédures locales qui sont « in place » et jugées fiables.

Ensuite, nous avons procédé à une recherche pour consulter les standards qualités chez GSK groupe (GQMP, GQG...).

De même, nous avons collecté les procédures et les protocoles locaux du site Algérie.

2.1.2.2. Historique du département validation

Cet accès à l'intranet de GSK nous a permis essentiellement de recueillir l'historique des deux dernières années (2013-2014). Elles se présentent sous forme de quatre catégories :

- ✓ Finding L1/L2/L3 de la validation
- ✓ Les revues des Risque sur la validation
- ✓ Les déviations et incidents détectées dans les deux dernières années
- ✓ Les CAPA mis en place pour réduire les risques

Il faut mentionner que nous avons rassemblé toutes ces données en état brute.

2.1.3. Nettoyer les données :

Après avoir collecté les informations en créant une base de données, nous sommes parvenus à l'étape de sélection. Cette dernière consiste à nettoyer les données ; c'est-à-dire : nous avons listé toutes les données sur des tables Excel, chacune avec sa catégorie. Par ailleurs, nous avons collaboré avec le personnel de validation dans des réunions pour présenter les données rassemblées en checklist afin de juger les données pertinentes.

2.1.4. Stockage de données

Après avoir nettoyé les données, il en résulte donc une base de données jugée fiable et nécessaire pour notre travail.

Par conséquent, nous avons créé un entrepôt de données dans l'intranet GSK Algérie.

2.2. Diagnose

Dans cette étape, nous allons exploiter la base de données pour pouvoir analyser les dysfonctionnements et identifier les causes racines de la problématique présentée dans la partie « état de lieu »

2.2.1. Analyse des données

Nous avons examiné l'historique des problèmes rencontrés dans le département validation. De ce fait, nous avons analysé tous les findings d'Audits (L1/L2/L3), les revues du risque ainsi que les revues CAPA¹⁰ des deux dernières années.

Les résultats ont été comme suit :

2.2.1.1. Finding d'Audit :

Dans les Audits, nous trouvons que certains contrôles pour gérer l'ensemble des activités de validation ne sont pas suffisants comme :

- Le plan de la revue périodique de validation ne couvre pas tous les systèmes ayant un impact GMP ;
- Les examens périodiques des équipements dans le laboratoire et de processus ne sont pas définis ;
- La majorité des équipements validés ne possèdent pas les documents nécessaires (URS, Summary report, le plan de validation) ;
- Manque de procédures.

2.2.1.2. Les revues de CAPA

Les CAPA qui ont été revues n'étaient pas adressées aux causes racines des problèmes identifiés (la cause racine n'a pas été mentionnée dans les rapports CAPA). Raison pour laquelle

¹⁰ Corrective action preventive action

nous n'avons pas pris en compte les plans d'action proposés mais nous avons cherché les causes racines des problèmes traités.

2.2.1.3. Revues des risques

Risque de la validation issu de l'absence de CSV :

Le risque a été détecté en 2013 en tant que risque évalué par 12/24 sur l'échelle de GSK.

Un plan d'action a été mené par le manager qualité en recrutant un expert validation des systèmes informatisés en 2014 ; le risque a été réduit à 9.

Par la suite un deuxième plan d'action a été établi par le responsable validation avec l'expert CSV pour atténuer le risque ; ce plan consiste à :

- Implémenter les procédures de validation des systèmes informatisés ;
- Mettre en place la validation des systèmes informatisés ;
- Valider les systèmes les plus critiques.

2.2.2. Analyse des écarts entre système validation et les standards QMS :

Cette partie vise à identifier les causes racines. Pour cela, nous avons :

- revu la procédure locale
- élaboré un GAP Analyses
- interviewé le personnel concerné.

2.2.2.1. Revue de la procédure locale

La procédure qui représente la politique générale de la validation au sein de GSK Algérie est la seule procédure que nous avons trouvée au niveau du département validation, avec des protocoles élaborés par les coordinateurs de validation.

Les problèmes identifiés au niveau de l'analyse des Audits, risque et CAPAs sont liés à la procédure.

A cet effet afin de savoir si les problèmes :

- sont liés à la non application « n'est pas in use » de la procédure ;
- ou les utilisateurs ne sont pas formés sur cette procédure ;

Nous avons mené un brainstorming avec le personnel qui a rédigé la procédure de la validation.

La procédure est composée comme suit :

1. OBJET
2. PRINCIPE
3. DOMAINE D'APPLICATION
4. DOCUMENTS DE REFERENCE
5. ROLES ET REponsABILITES
6. GLOSSAIRE ou DEFINITION/ LISTE DES ABREVIATIONS
7. METHODOLOGIE
8. EHS
9. ANNEXES

Les résultats du brainstorming ont été comme suit :

- **Domaine d'application :**

Le domaine d'application au niveau de cette procédure ne couvre pas la validation des systèmes informatisés. Donc la portée de cette procédure est limitée.

Ce qui nous a amené à s'interroger à propos des rôles et des responsabilités.

- **Rôles et responsabilités :**

Vu que le domaine ne couvre pas les systèmes informatisés, notre première remarque est que les responsabilités du coordinateur de CSV n'ont pas été prises en charge.

En plus, nous avons remarqué que les responsabilités ne sont pas claires autour des points suivants :

- Les rôles et les responsabilités de l'équipe validation mentionnée dans le proses map ne sont pas définis.
- Les rôles et les responsabilités du SLT (Signore Leader Team) dans l'élaboration de SVMP ne sont pas définis.
- le rôle des utilisateurs des équipements et des procédés validés ne sont pas mentionnés.
- Des responsabilités mentionnées pour des raisons qui ne sont pas claires comme celles du :
 - ❖ Responsable production
 - ❖ Responsable maintenance

❖ Responsable pharmacie.

- **Méthodologie :**

La méthodologie consiste à présenter le cycle de vie de validation.

Les défaillances constatées au niveau de la rubrique Méthodologie sont présentées dans le partie GAP analyses.

- **Annexe :**

La rubrique Annexe de la procédure est composée comme suit :

Annexe 1 : Plan de la stratégie de validation au site GSK Algérie1 et 2.

Annexe 2 : Rapport- revue des systèmes de validation

Nous avons constaté que les protocoles de la qualification d'installation et de la qualification opérationnelle ainsi que de la qualification de performance ne sont pas annexés.

En résumé, comme synthèse du brainstorming nous avons relevé les points suivants :

- Les rôles et les responsabilités ne sont pas clairs.
- Domaine d'application n'est pas clair.
- Manque des annexes.

2.2.2.2. GAP Analyses

Cette démarche nous a aidé à déterminer les points de défaillance afin d'identifier les causes racines en cherchant comment les éliminer (annexe2 : GAP Analyses).

Les tableaux suivant montrent les résultats obtenus.

Le tableau 2 présente vue globale du système validation :

Tableau 2 : la conformité de la procédure par rapport aux standards GSK

	Existe dans la procédure	In use	Conforme au standard GSK
Objet	Oui		Oui
Domaine d'application	Oui	Oui	Non
Responsabilités	Oui	Non	Non
Process map	Oui	Non	Non
Méthodologie	Oui	Non	Non

Au niveau de système de validation :

Méthodologie :

Cette partie est consacrée pour montrer la démarche de validation selon les exigences les standards GSK.

Les gaps qui ont été trouvés dans cette partie :

1. Pré requis du site pour la validation :

Cette partie consiste à définir les prérequis de la validation, elle regroupe tous les éléments qui doivent être mis en place avant le début des activités de validation décrites dans le cycle de vie. Cette partie est applicable pour tous les systèmes.

L'Output de cette étape est le plan global (SVMP)

Les gaps dans cette partie sont présentés dans le tableau 3 :

Tableau 3 : Conformité des prés requis de validation

	Existe dans la procédure	In use	Conforme GSK	Commentaire
Organisation	Oui		Non	× Manque structure organisationnelle × Manque Management et organisation de la validation
L'approbation des documents	Non			
Approche	Oui		Oui	

2. Planification et définition des besoins (planning et Exigence) :

Cette section consiste à décrire l'étape de «Planification et définition des besoins» dans le cycle de vie de validation.

Cette étape est applicable pour chaque système à valider, c'est la première partie du cycle de vie de validation d'un équipement/procédé ou un système.

Les gaps dans cette partie sont donnés sur le tableau 4 :

Tableau 4 : Conformité de la phase planning et exigences

	Définition	In place	In use	Conform GSK	Commentaire
Identifier l'équipe de validation	Une équipe dédiée travaillant sur la validation est responsable de la détermination des exigences de la validation, la planification, la coordination, le contrôle des changements et la livraison de la documentation.	Oui	Non	Non	Composition de cette équipe n'est pas claire Les rôles et responsabilités ne sont pas bien définis
Définir URS	Un document a pour objectif décrire les fonctionnalités attendues de l'équipement/système, l'environnement opérationnel et toutes les contraintes ; techniques, procédurales, réglementaires ou autres	Oui	Non	Oui	La position du point de décision de L'URS n'est pas conforme
Définir l'approche du cycle de vie du Produit/process	Définir la méthodologie de validation de processus production	Non			
Définir le plan de validation	un plan de validation (VP) doit être généré pour gérer chaque exercice de validation	Oui	Non	Non	La position du point de décision n'est pas conforme La structure du plan n'est pas conforme
Evaluation des fournisseurs	Les évaluations fournisseur déterminent le niveau de confiance dans la capacité du fournisseur à réaliser les activités / livrables demandés par GSK	Oui	Non	Non	L'évaluation du fournisseur se fait à un autre service, la validation doit définir l'approche de choix de fournisseur

3. Vérification de la conception :

Cette étape consiste à assurer que l'équipement/système est conçu de manière à garantir la qualité du produit, la conformité réglementaire et les exigences GMP.

Cette étape doit être documentée en fournissant la preuve que la conception répond aux normes de qualité et adapté à l'usage.

Les gaps dans cette partie sont présentés dans le tableau 5 :

Tableau 5 : Conformité de la phase de vérification de conception

	Définition	In place	In use	Conforme GSK	Commentaire
Développement de conception du système	Le développement de conception du système est un processus itératif, la qualité de produit, le processus de fabrication et les exigences réglementaires doivent être pris en compte à chaque proposition et revue de design.	Oui	Non	Oui	
Revue de la conception	Une revue doit être faite et documentée pour la conception	Oui	Non	Oui	

4. Test et qualification :

Après l'établissement de la qualification de la conception, une approche de qualification et de test des systèmes à valider doit être considérée et rationalisée.

Les gaps dans cette partie sont présentés dans le tableau 6 :

Tableau 6 : Conformité de la phase test et qualification

	Définition	In place	In use	Conforme GSK	Commentaire
Pré requis	<p>Avant le test/qualification, des prérequis sont nécessaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Toute méthode analytique associée doit être validée. - Toute procédure associée doit être approuvée avant usage. - Tout le personnel participant à l'activité de test/qualification doit être formé sur les procédures appropriées. - Toute dépendance entre les étapes de test/qualification doit être établie 	Oui	Non	Oui	
Développer le rationnel de Test/Qualification	Les étapes de test et de qualification ne sont pas applicables à tous les exercices de validation menés, l'approche doit être justifiée par des rationnels pré-approuvés	Oui	Oui	Oui	
Protocol de Validation	Le protocole de validation couvre les étapes spécifiques des tests / qualification, son contenu variera en fonction de rationnel	Oui	Oui	Oui	

Traitement des déviations		Oui	Oui	Non	× Manque du traitement de déviation des qualifications avant PQ
---------------------------	--	-----	-----	-----	---

5. Reporting

Cette section consiste à décrire l'étape Reporting dans le cycle de vie de la validation. Contrairement au process map, elle est mentionnée dans la méthodologie en deux parties.

Tableau 7 : Conformité des rapports

	Définition	In place	In use	Conforme GSK	Commentaire
Rapports de tests/ qualifications	Les rapports de validation doivent être conformes aux procédures locales couvrant la génération de rapports, délivrance et le contrôle	Oui	Non	Non	× Le rapport de test/qualification se fait à l'étape précédente × Manque l'annexe du rapport
Validation Summary Report	Un rapport de synthèse global doit être produit pour concilier, résumer et conclure les activités de validation décrites dans le plan de validation	Oui	Non	Non	× Manque des détails et l'annexe du rapport

6. Le maintien du statut validé :

Les activités de validation doivent être maintenues durant toute la vie du système, dès la définition des exigences de l'utilisateur jusqu'au la mise hors service du système et elles doivent assurer que le système fonctionne d'une manière conforme.

Tableau 8 présente les majeurs gaps :

Tableau 8 : Conformité de maintien de statut validé

	Définition	In place	In use	Conforme GSK	Commentaire
Gestion des changements des statuts validés.	Les changements effectués sur des systèmes ou process doivent être effectués selon le process Change Control.	Oui	Oui	Oui	
Contrôle d'accès des systèmes.	Il doit y avoir un processus pour l'enregistrement de la création, modification ou annulation des autorisations d'accès aux systèmes informatisés GxP ¹¹ .	Non			
Requalification périodiques des équipements.	Lorsque les règlements ou les détails enregistrés précisent l'exigence, les systèmes doivent être soumis à la requalification périodique.	Oui	Oui	Non	
Revue périodique de la validation.	La revue périodique de la validation doit fournir une confirmation officielle et un rationnel du statut validé en cours et identifier toute requalification ou revalidation nécessaire.	Oui	Non	Non	

¹¹ Good x practices

7. Decommissioning d'un système validé

Nous n'avons pas trouvé ce processus dans la procédure.

Résultats du GAP analyses :

Le graphe de la figure 14 montre la conformité de système validation par rapport au standard GSK(GQMP) :

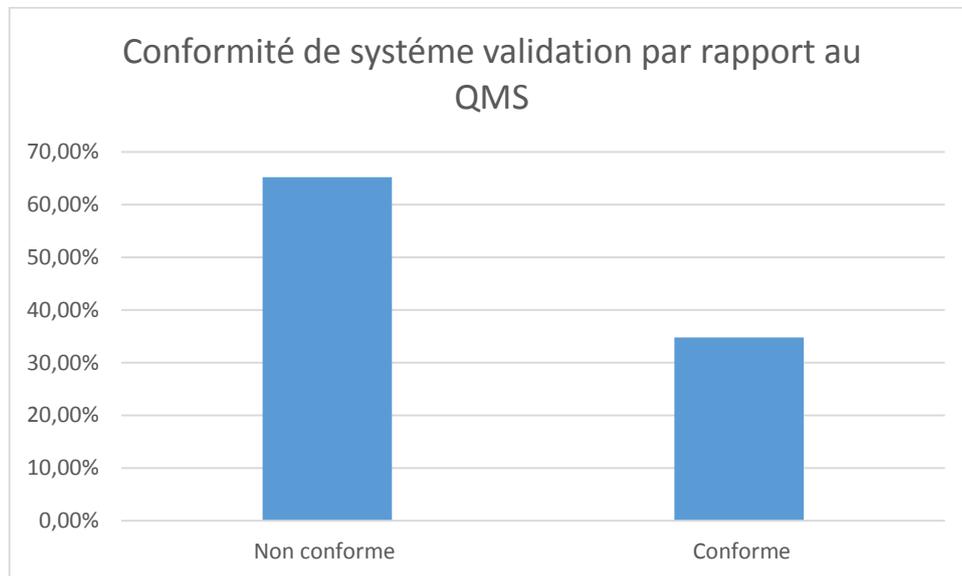


Figure 14 : Pourcentage de conformité du système validation

En conclusion nous avons constaté l'existence des « gaps » qui se traduisent par un écart important entre le système de validation et le les standard GSK(GQMP).

2.2.2.3. Interview

Suite aux gaps obtenus de l'étude des Findings, les risques, la revue de la procédure et GAP analyses, nous avons élaboré un questionnaire que nous avons soumis au personnel concerné afin de bien cerner les causes racines du système de validation.

Ce questionnaire contient les dix questions present dans le tableau 9 :

Tableau 9 : Préparation de questionnaire

Questions	Objectifs de la question	Critères
1) Êtes-vous formé sur le système validation ?	Pour savoir si le personnel est bien formé à-propos le système validation avant qu'il soit impliqué d'une manière directe ou indirecte dans ce système.	Formation
2) Êtes-vous impliqué dans le système validation ?	Pour savoir si le personnel est au courant s'il est impliqué dans le système de validation ou non.	Implication dans le système
3) Connaissez-vous votre rôle et vos responsabilités par rapport au système validation ?	S'il est concerné par le système validation, est ce qu'il connaît bien son rôle et ses responsabilités par rapport à ce système et est-ce que ces rôles et responsabilités sont clairement définis dans les procédures.	Organisation
4) Pensez-vous que les procédures sont claires ?	Pour savoir si les procédures sont claires et sont complètes ou non.	La procédure
5) Quelles sont les difficultés pour identifier une équipe de validation ?	Prendre des points de vue qui peuvent nous être utile à-propos l'identification d'une équipe validation et ses conséquences.	In use
6) Quelles sont les difficultés pour établir un plan de validation ?	Pour connaître les difficultés auxquelles nous devons faire face pendant l'établissement d'un plan de validation	Performance
7) Connaissez-vous le domaine d'application du système validation ?	Pour savoir si le personnel connaît bien le domaine d'application du système validation et ses limites.	Domaine d'application
8) Avez-vous des difficultés à gérer les documents du système validation ?	Pour savoir comment ça marche la gestion des documents et la traçabilité interne concernant le système validation.	Gestion des documents
9) Suivez-vous toutes les étapes décrites dans la procédure de « politique générale de validation » ?	Pour savoir si le personnel maîtrise bien la procédure et si cette dernière est applicable dans le « In use » comme le « In place » ou non.	Connaissance de la procédure
10) Quels sont les points forts et les points faibles du système validation ?	Pour prendre plus de remarques qui peuvent nous être utile à-propos les points faibles et les points forts du système validation.	Autre (questions ouvertes, remarques)

Le questionnaire a pris la forme suivante :

N°	Questions	Oui	Non	NA ¹²	Remarque
1	êtes-vous formé sur le système validation ?				
2	Êtes-vous impliqué dans le système validation ?				
3	Connaissez-vous votre rôle et vos responsabilités par rapport au système validation ?				
4	Pensez-vous que les procédures (US-VAL) sont claires ?				
5	Quelles sont les difficultés pour identifier une équipe de validation ?				
6	Quelles sont les difficultés pour établir un plan de validation ?				
7	Connaissez-vous le domaine d'application du système validation ?				
8	Avez-vous des difficultés à gérer les documents du système validation ?				
9	Suivez-vous toutes les étapes décrites dans la procédure de « politique générale de validation » ?				
10	Quels sont les points forts et les points faibles du système validation ?				

¹² Non applicable

Les questions 5, 6 et 10 à-propos le « In use », la performance et remarques respectivement ne sont pas des questions directes mais ce sont des questions ouvertes sur lesquelles on ne peut pas répondre par « Oui » ou « Non ». Donc nous ne pouvons pas les prendre en considération dans l'étude Pareto, par contre ils nous ont été très utiles en ce qui concerne le regroupement des remarques des interviewés.

2.2.2.3.1. Le personnel interviewé (échantillon de 12 personnes)

- 1) Deux Coordinateurs Validation
- 2) Coordinateur CSV
- 3) Expert qualité
- 4) Expert production
- 5) Superviseur Engineering
- 6) Superviseur Fabrication
- 7) Superviseur control qualité
- 8) Responsable documentation
- 9) Deux Chefs de ligne
- 10) Technicien (engineering)

2.2.2.3.2. Les résultats de cette interview sont les suivants :

Tableau 10 :resultats de l'interview

Questions	Critères	Personnes interviewées	Réponses "Oui"	Réponses "Non"	Réponses "NA"	Oui	Non	NA
Etes-vous formé sur le système validation ?	Formation	12	8	4	0	67%	33%	0%
Etes-vous impliqué dans le système validation ?	Implication dans le système	12	10	1	1	83%	8%	8%
Connaissez-vous votre rôle et vos responsabilités par rapport au système validation	Organisation	12	8	3	1	67%	25%	8%
Pensez-vous que les procédures (US-VAL) sont claires ?	La procédure	12	5	6	1	42%	50%	8%
Connaissez-vous le domaine d'application du système validation ?	Domaine d'application	12	12	0	0	100%	0%	0%
Avez-vous des difficultés à gérer les documents du système validation ?	gestion des documents	12	8	4	0	67%	33%	0%

Suivez-vous toutes les étapes décrites dans la procédure de « politique générale de validation » ?	connaissanc e de la procédure	12	8	3	2	62%	23%	15%
--	-------------------------------------	----	---	---	---	-----	-----	-----

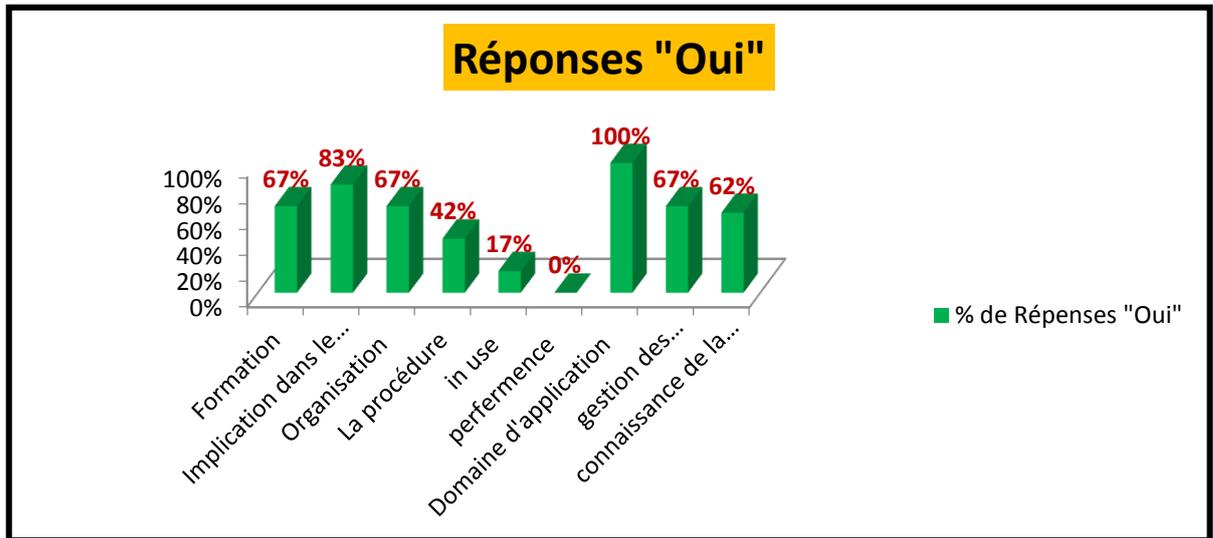


Figure 15 : Graphe des réponses oui

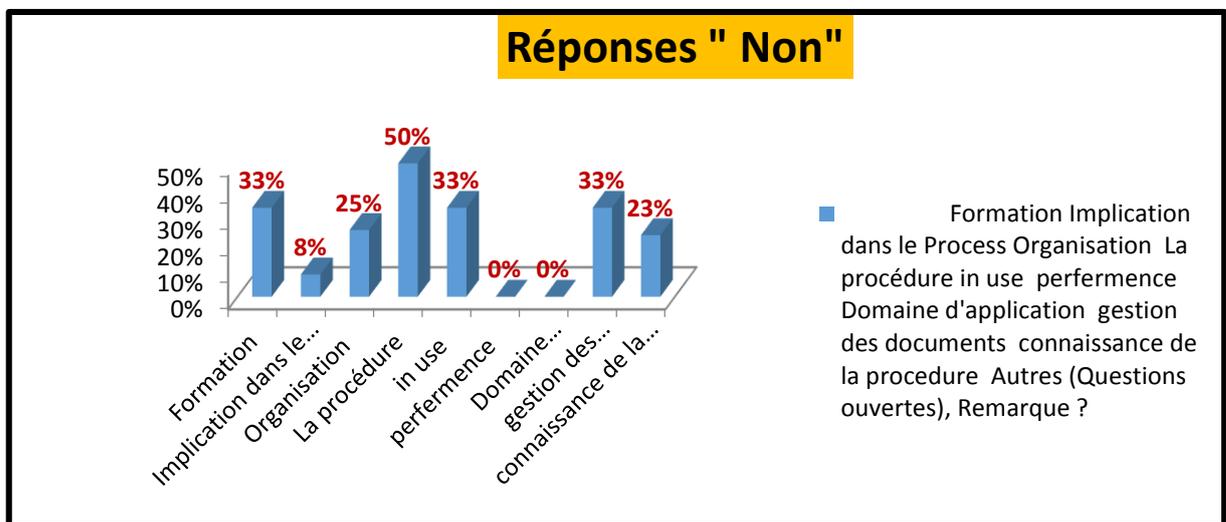


Figure 16 : Graphe des réponses non

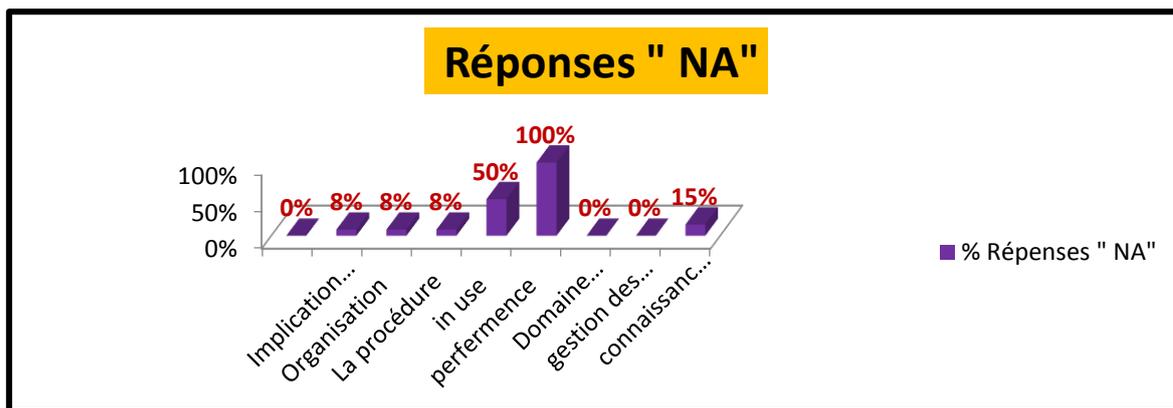


Figure 17 : Graphe des réponses non applicables

2.2.2.3.3. Les remarques des interviewés :

- 1) Procédure incomplète.
- 2) Rôles et responsabilités ne sont pas clairement définis dans la procédure.
- 3) Des projets de validation non définies à temps.
- 4) Absence de Template "Summary Report".
- 5) Les rapports de validations ne sont pas finalisés à temps.
- 6) Pour les projets de validations on a des activités non planifiées au départ (absence de visibilité)
- 7) Le non-respect des données de validation SVMP.
- 8) Personnel très motivé mais mal formé.
- 9) Manque de ressource
- 10) Le non spécialisation des vérificateurs
- 11) l'archivage des documents n'est pas clair
- 12) équipe variable.

2.2.2.3.4. Pareto

Nous avons pris seulement sept questions parmi les dix questions de l'interview car nous avons éliminé les questions 5, 6 et 10 (questions indirectes) dans cette étude :

Tableau 11 : les pourcentage des resultats de l'interview

	Réponses négative	cumule	Cumul %
gestion des documents	8	8	32%

La procédure	6	14	56%
Formation	4	18	72%
Organisation	3	21	84%
connaissance de la procédure	3	24	96%
Implication dans le système	1	25	100%
Domaine d'application	0	25	100%

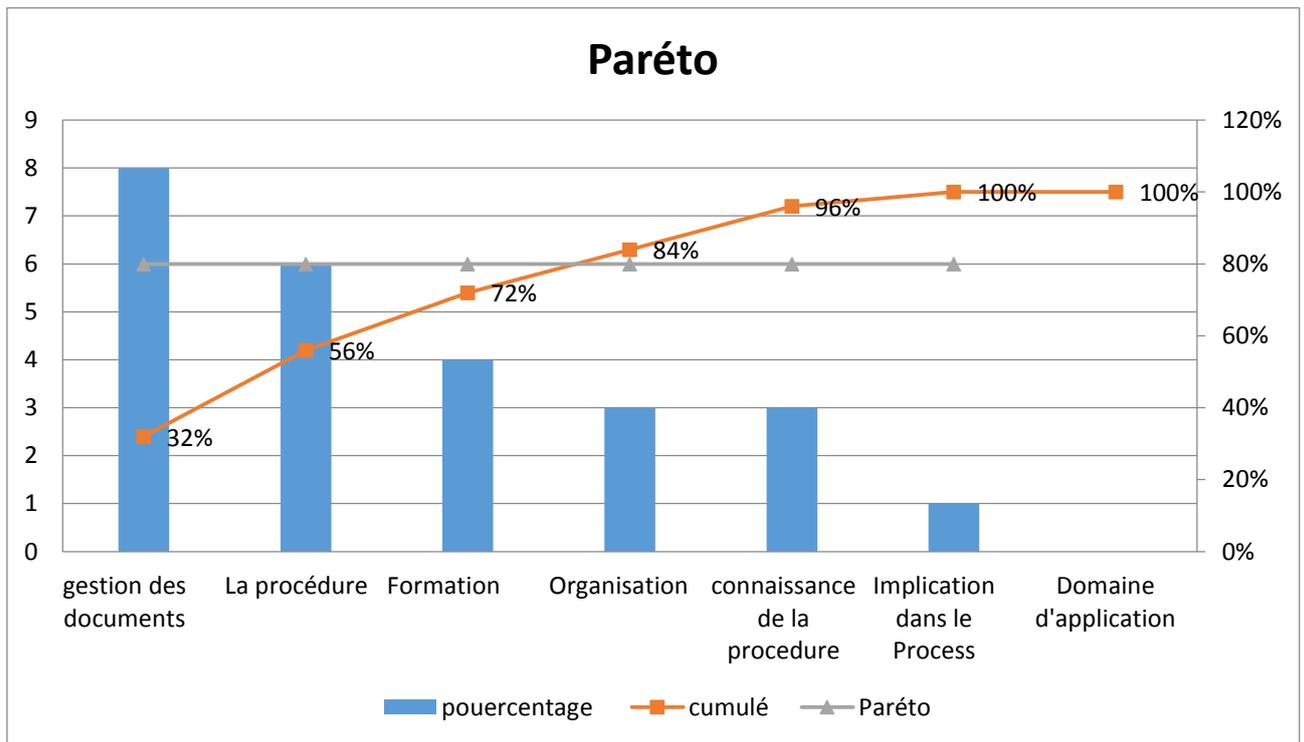


Figure 18 : Diagramme de paréto

Nous remarquons que la gestion des documents, la procédure, la formation et l'organisation représentent 84% des causes racines du système validation dans le site GSK Algérie.

En d'autres termes, les problèmes majeurs qui atteignent le système validation sur le site GSK Algérie sont les suivants :

- Une mauvaise gestion documentaire qui a un effet négatif sur la traçabilité interne concernant le système validation.
- La procédure n'est pas claire et incomplète.
- La formation du personnel concernant le système validation est insuffisant avant qu'il soit impliqué d'une manière directe ou indirecte dans ce système.

- Les rôles et les responsabilités ne sont pas clairement définis dans la procédure ce qui veut dire que le personnel ne connaît pas bien son rôle et ses responsabilités par rapport au système validation.

2.3. Design

Suite à ce que nous avons exposé plus haut, nous arrivons maintenant à la partie design. Elle consiste à concevoir le nouveau système de validation en améliorant le système actuel. Dans cette partie nous avons éliminé les causes racines du dysfonctionnement identifié à la phase « diagnose » pour avoir un système conforme aux standards GSK groupe.

Les solutions que nous avons suggérées pour chaque cause racine se présentent comme suit :

2.3.1. Solution pour organisation :

Les standards de GSK sont organisés comme suit (figure17) :

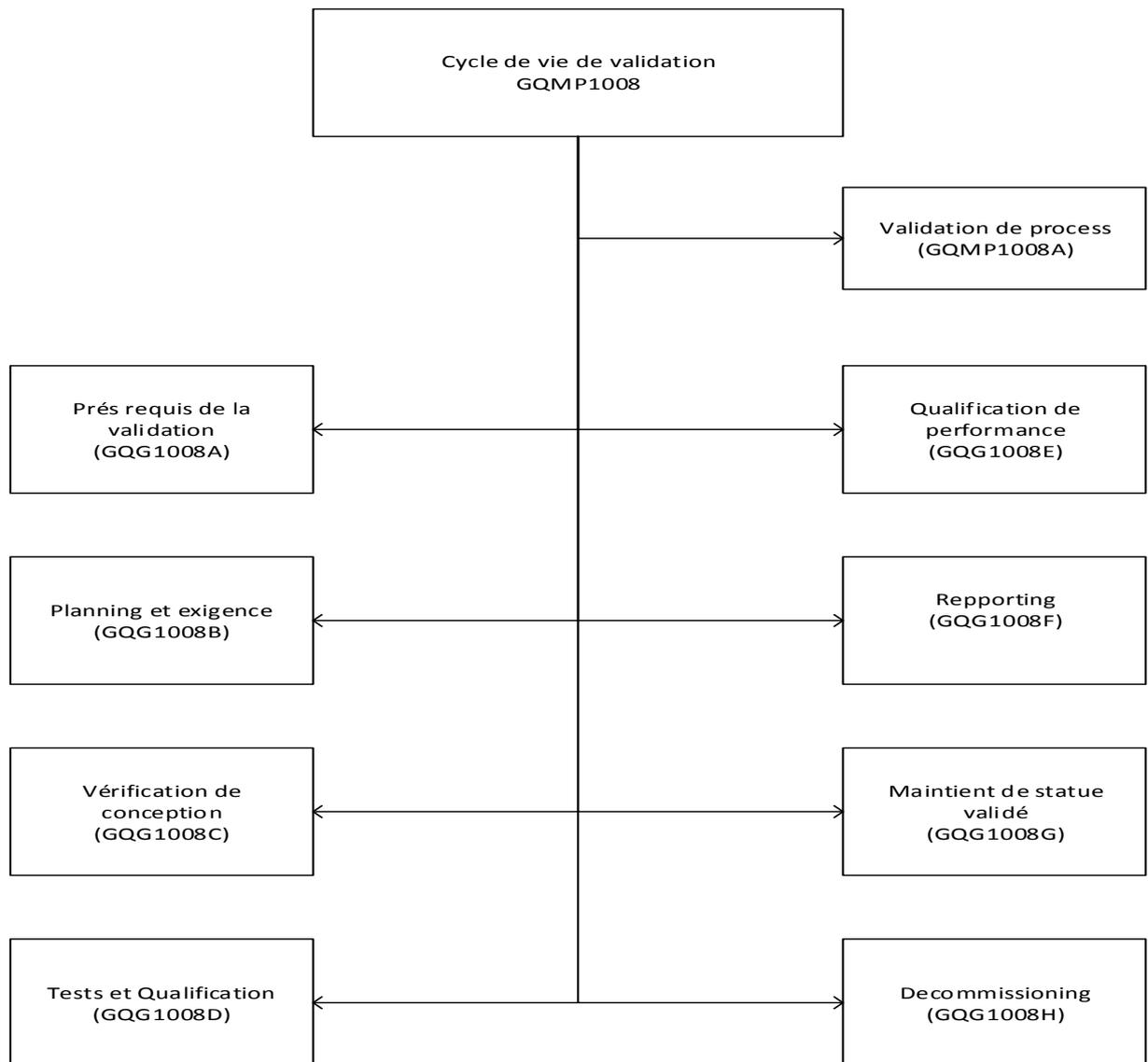


Figure 19 : Composant de standards de la validation (15)

Les standards sont Composés :

- D'une GQMP¹³ qui représente cycle de vie de validation ;
- Et de dix GQG¹⁴ pour chaque étape de cycle de vie de la validation.

¹³ Global quality management procedural

¹⁴ Global Quality Guidelines

Suite à un brainstorming avec l'expert qualité et le responsable de validation, nous avons organisé les standards selon les procédures qui doivent être mise en œuvre sur le site GSK Algérie

La figure 20 montre les résultats obtenus :

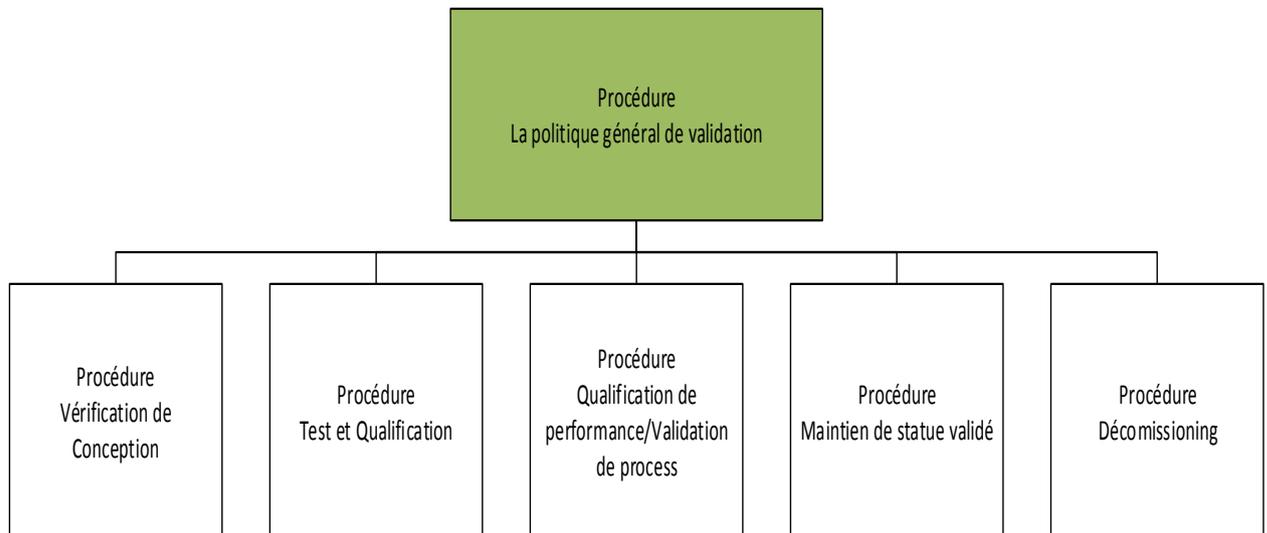


Figure 20 : Les procédures doivent être créés dans le departement validation

Sous l'effet de ces résultats, nous avons opté pour l'amélioration de la procédure générale de validation intitulée la politique générale de validation (voir la figure 18), « Ce choix est justifié dans l'état des lieux », en la référenciant par les standards suivant :

- Lifecycle de validation « GQMP1008 »
- Validation de Process « GQMP1008A »
- Prérequis de validation « GQG1008A »
- Planning et Exigence « GQG1008B »
- Reporting « GQG1008F »

2.3.1.1. La procédure :

Dans la nouvelle procédure nous trouvons des directives relatives au système validation. Les écarts manquants dans l'ancienne procédure ont été comblés par l'ajout des paragraphes insistants sur :

- le domaine d'application qui couvre tous les systèmes qui ont un impact sur la qualité de produit et la sécurité des patients ;

- La bonne définition des rôles et des responsabilités des personnes impliquées dans le système validation ;
- L'importance de l'équipe de validation et le rôle de l'URS ;
- L'importance de documenter la mise hors service d'un système validé ;
- Gestion de déviation dans la période de tests.

2.3.1.2. Annexe de la procédure :

Nous avons fusionné deux GQG avec la GQMP dans notre procédure, c'est pourquoi nous avons annexé :

- Le plan directeur de site validation (Annexe3- Plan directeur de site validation SVMP) ;
- Le plan de validation ou le plan directeur de validation (Annexe4-Plan de validation) ;
- Les exigences des besoins de l'utilisateur (Annexe6-spécification des besoins de l'utilisateur URS).

2.3.2. Solution pour les rôles et les responsabilités

Les rôles et les responsabilités ont pris une partie importante dans notre travail. Nous les avons définis selon un benchmark avec le site Notre-Dame-de-Bondeville (France) qui a rencontré ce problème en 2013 lorsque les rôles et les responsabilités n'ont pas été clairs tant que les standards (GQMP et GQG) ont été définis de manière générale.

Afin d'éclaircir les rôles et les responsabilités de chaque personne impliquée dans le système validation, nous avons effectué un module de formation basé sur la méthode de « **Qui Fait Quoi** ».

2.3.3. Solution pour la documentation

Dans la nouvelle procédure, nous avons ajouté un paragraphe, en exigeant que la documentation de la validation doive être gérée par le service validation.

Par conséquent et en collaboration avec le service documentation le dossier de validation doit être enregistré de la manière suivante :

- La version originale doit être enregistrée dans le département validation
- Une copie électronique (scanné) doit être enregistré dans le service documentation ;
- Une copie électronique (scanné) doit être dans le département de l'équipement/procédé validé.

Lors de la validation chaque document généré ou utilisé qui n'est pas mentionné dans le plan de validation doit être justifié et approuvé.

Pour une meilleure traçabilité lors de l'activité de validation, nous avons créé une matrice (Annexe7- Requirements Traceability Matrix). Son rôle est de tracer toutes les activités de validation dès la préparation jusqu'à la validation finale de l'équipement /le procédé.

2.4. Implémentation

Cette partie traduit la mise en œuvre de la nouvelle procédure avec les améliorations présentées dans la phase « design ».

2.4.1. Mise à jour de la procédure :

Pour rédiger notre nouvelle procédure nous avons utilisé l'outil « **guide de rédaction des procédures internes**», nous avons mis à jour la procédure sur la base des standards (GQG et GQMP) présentés dans la phase « design » et aussi sur un benchmark qui nous a aidé à adapter notre procédure sur le site GSK Algérie.

La forme de la nouvelle procédure est la suivante :

- Objet ;
- Principe ;
- Domaine d'application ;
- Documents de référentiel ;
- Glossaire ;
- Rôles et Responsabilités ;
- Méthodologie ;
- EHS ¹⁵;
- Annexe.

¹⁵ Hygiène et Sécurité Environnement

Nous présentons le nouveau process map qui explique le fonctionnement du nouveau système de validation dans la figure 21 :

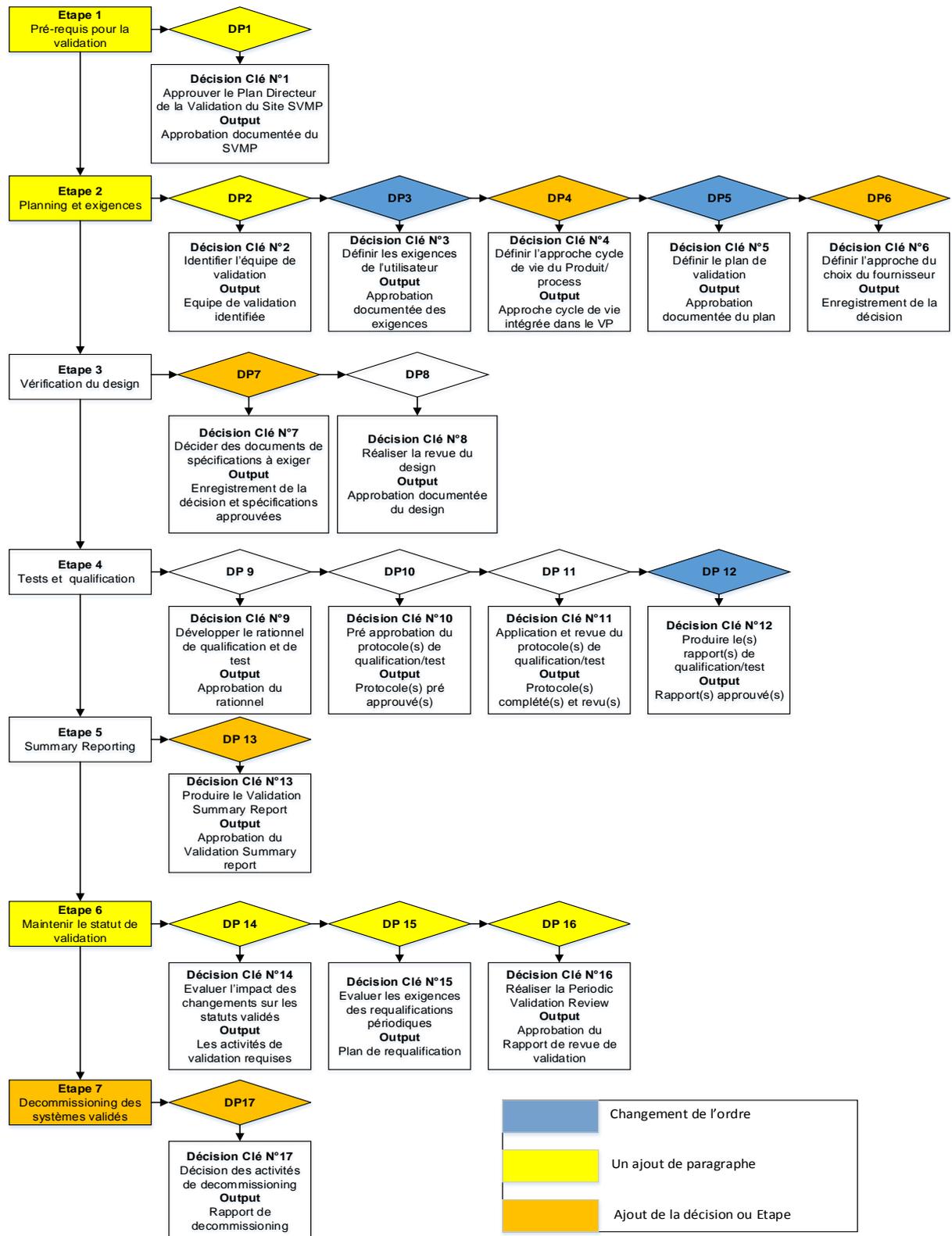


Figure 21 : Nouveau process map du système validation

Pour des raisons de confidentialité les tâches entreprises dans cette phase ne peuvent pas être détaillées.

2.4.2. Les annexes :

Suite aux problèmes liés aux annexes nous avons créé les annexes suivantes :

- Annexe1 : SVMP¹⁶(le plan directeur du site de validation) (voire annexe3) ;
- Annexe2 : Besoin de Spécification de l'Utilisateur (URS¹⁷) (voire annexe6) ;
- Annexe3 : Plan de Validation (voire annexe4);
- Annexe4 : Validation Summary Report (voire annexe5);
- Annexe5 : Requirements Traceability Matrix (voire annexe7).

2.4.3. La formation :

Afin de former le personnel, nous avons dû créer le module de formations pour la nouvelle procédure (voire Annexe8-formation de validation).La formation sur le nouveau système de validation a été réalisée et a pris une durée de deux heures.

La formation a eu lieu le 29 avril 2015 à la salle ATLAS¹⁸. Elle a été animée par l'expert Qualité, le responsable validation et les deux stagiaires Iram Fetni et Mohamed Lamine Bouzerd. L'objectif de cette formation était :

- Donner une vue synthétique du Cycle de Vie de Validation (Validation Life Cycle) en usage sur le site de GSK Algérie.
- Décrire le processus et activités mis en œuvre durant les différentes phases de validation, selon la procédure.

Les collaborateurs ont été formés une seul fois mais une formation spécialisée a été organisée pour le personnel de validation pour mieux comprendre le nouveau système. Au total, 25 personnes ont été formées. La formation a été complétée par un questionnaire que nous avons réalisé pour pouvoir évaluer la formation.

¹⁶ Site Validation Master Plan

¹⁷ User Requirement Specification

¹⁸ Salle des réunions, et de formation chez GSK

3. Mise en œuvre de validation des systèmes de contrôle

Après avoir amélioré la politique générale de la validation, nous avons participé à l'amélioration de CSV en créant la procédure qui gère la validation des systèmes de contrôle.

Cette partie est organisée comme suit :

- Présentation des deux phases de préparation ;
- La démarche de mise en œuvre de validation des systèmes de contrôle.

3.1. Phase de préparation :

Nous avons basé notre travail sur une phase qui a été effectuée par le coordinateur CSV.

Cette phase a pour objectif de :

3.1.1. Lister les systèmes informatisés à valider :

Suite à un inventaire élaboré par l'expert CSV et l'audit, qui se traduit par une liste de tous les procédures de validation des systèmes informatisés et les systèmes informatisés qui ont un impact sur la qualité de produit et la sécurité des patients, une détermination de conformité a été effectuée pour pouvoir séparer les systèmes qui sont GMP ou Non GMP.

Les systèmes GMP sont inclus dans le domaine d'application de la validation. Vu que le nombre des systèmes GMP est très grand, une détermination de criticité de chaque système a été élaborée pour pouvoir hiérarchiser les systèmes à valider selon la criticité de chacun de ces systèmes.

Le schéma que nous présentons (figure 20) explicite cette partie :

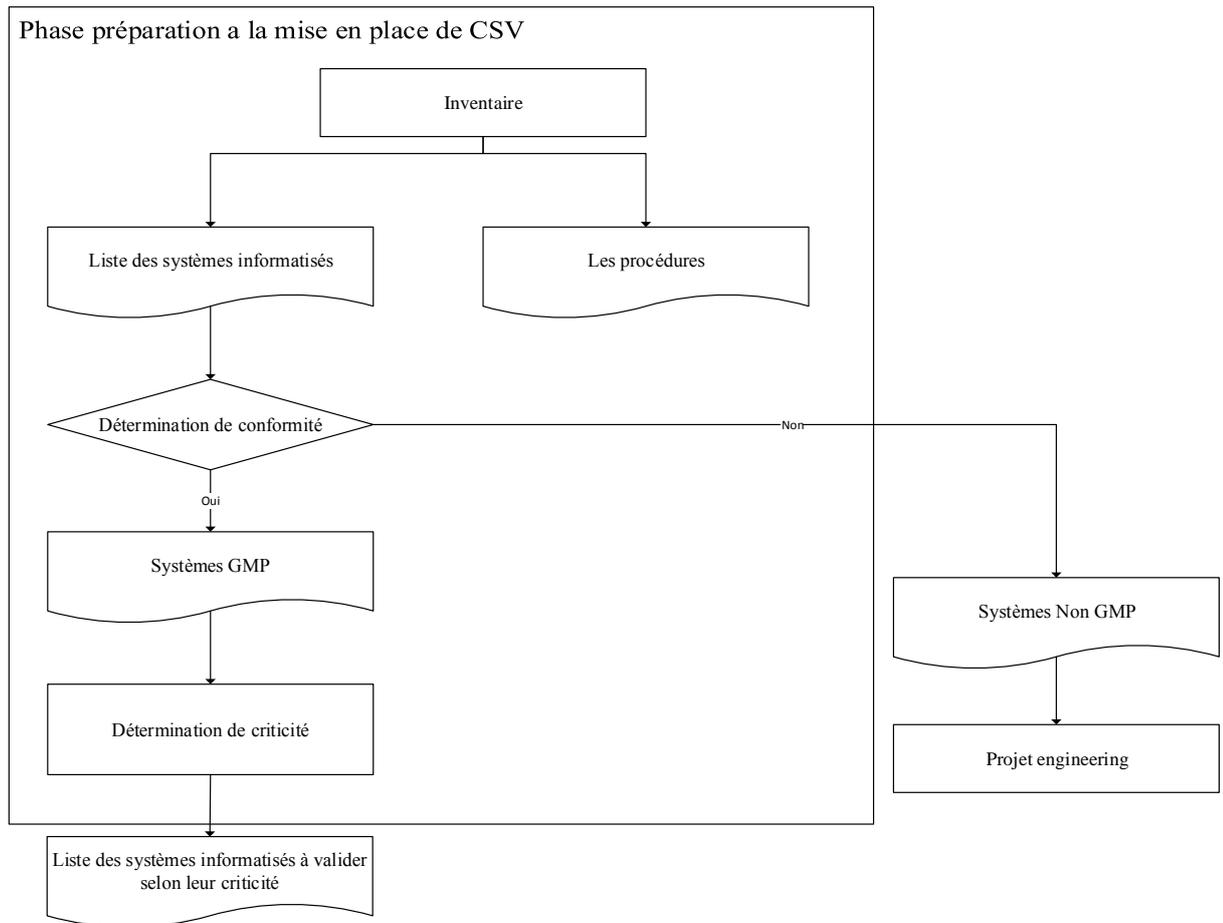


Figure 22 : Création d'uzaz Master liste des systèmes à valider

3.1.2. Définition des procédures à implémenter.

L'organisation des procédures de la validation des systèmes informatisés a été définie dans les standards de GSK, une obligation dans les standards (GQG1008K) est que chaque type de systèmes doit être validé selon une procédure.

Le schéma (figure 21) présente les procédures qui doivent être implémentées :

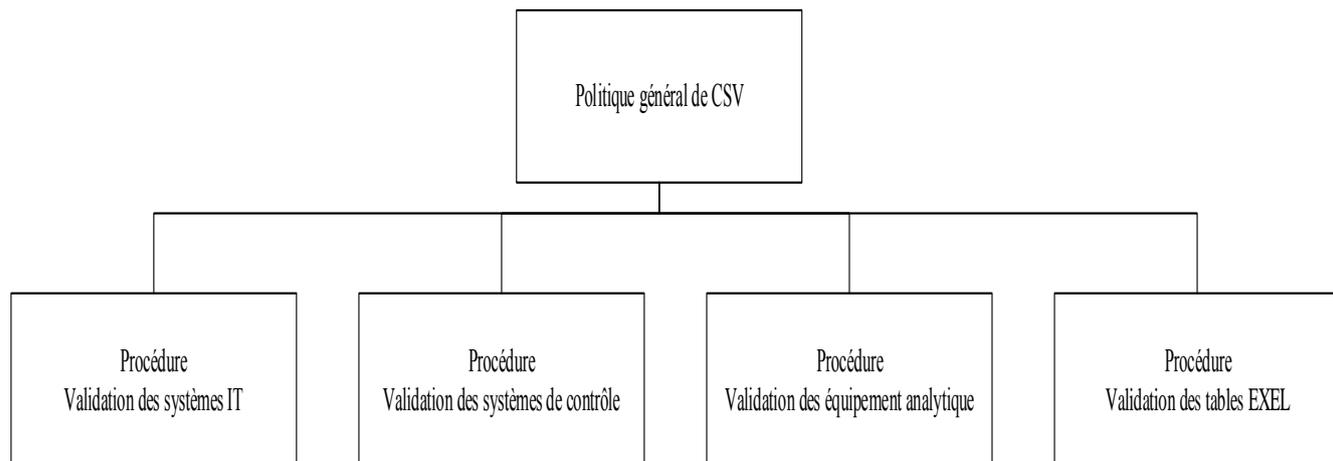


Figure 23 : Organisation des procédures

La liste des systèmes informatisés à valider (annexe9 : Master liste) montre que plus de 497 systèmes de contrôle (plus de 75% de la liste) ne sont pas validés convenablement aux nouveaux standards de GSK. De ce fait nous avons opté à mettre en œuvre le processus de validation des systèmes de contrôle.

3.2.Phase de mise en œuvre

Dans cette phase nous avons créé la procédure de validation des systèmes de contrôle. Nous avons présenté cette partie comme suite :

- Présentation du système de contrôle
- La démarche de mise en œuvre de validation des systèmes de contrôle

3.2.1. Présentation du système de contrôle

Les systèmes de contrôle sont des systèmes informatisés pour le contrôle et le suivi de l'environnement et le processus de fabrication. Les systèmes de contrôle peuvent consister en un ou plusieurs composants matériels ou logiciel et des interfaces avec d'autres systèmes. Ils peuvent être intégrés ou autonomes.

3.2.2. La démarche de mise en œuvre de validation des systèmes de contrôle

Comme décrit dans la première partie, il n'existe pas de procédures de validation spécifiques aux systèmes informatisés, nous avons opté pour la création d'une procédure de validation des systèmes informatisés spécifique aux systèmes de contrôle.

Vu que ce concept de validation des systèmes de contrôle est nouveau, Nous avons adopté et adapté des standards du groupe GSK

3.2.2.1. Adoption de validation de système de contrôle :

En collaboration avec l'expert CSV, nous avons identifié les documents qui vont nous aider dans la rédaction de la procédure, qui sont :

- Guide de rédaction de procédure interne ;
- Les standards de GSK (GQG1008K) ;
- Les procédures globales GSK (CSQMS¹⁹).

Nous avons adopté la procédure globale de GSK avec des modifications issues de standards GSK.

3.2.2.2. Adaptation

Cette étape consiste à présenter les actions menées pour mettre en œuvre la procédure adoptée sur le site GSK Algérie

A. Traduction de l'Anglais au français

La main d'œuvre sur le site GSK Algérie majoritairement algérienne, nous a amené à rédiger la procédure adoptée en français. Pour cela nous avons collaboré avec l'expert CSV et un expert de qualité chez GSK groupe pour élaborer une traduction juste techniquement, et ne pas dévier de l'objectif de ces standards

B. Les rôles et les responsabilités

Vu que nous avons créé la procédure, nous avons rencontré des difficultés afin de définir les rôles et les responsabilités.

¹⁹ Control systems quality management system

En premier lieu, en nous inspirant de la procédure globale (CSQMS) nous avons pris les rôles et les responsabilités, ainsi nous avons pris en compte les rôles et les responsabilités de la politique général que nous avons présenté dans la première partie.

Après avoir défini les rôles et les responsabilités nous avons mené des séances de travail avec les personnes concernées.

Une fois le système est en marche les rôles et les responsabilités seront claires ; une mise à jour doit être faite si cela s'avère nécessaire.

C. Les activités et les livrables (les annexes)

❖ Les activités de validation des systèmes de contrôle

L'approche utilisée est celle du cycle de vie basée sur le risque. Pour l'implémentation des systèmes de contrôle nous nous sommes basés sur le risque de sécurité du patient et la qualité du produit.

Les diagrammes 1 et 2 représentent l'ordre typique des activités par le biais du cycle de vie du système de control GMP et Non-GMP respectivement. Parfois, dans certains cas les activités peuvent être menées en parallèle.

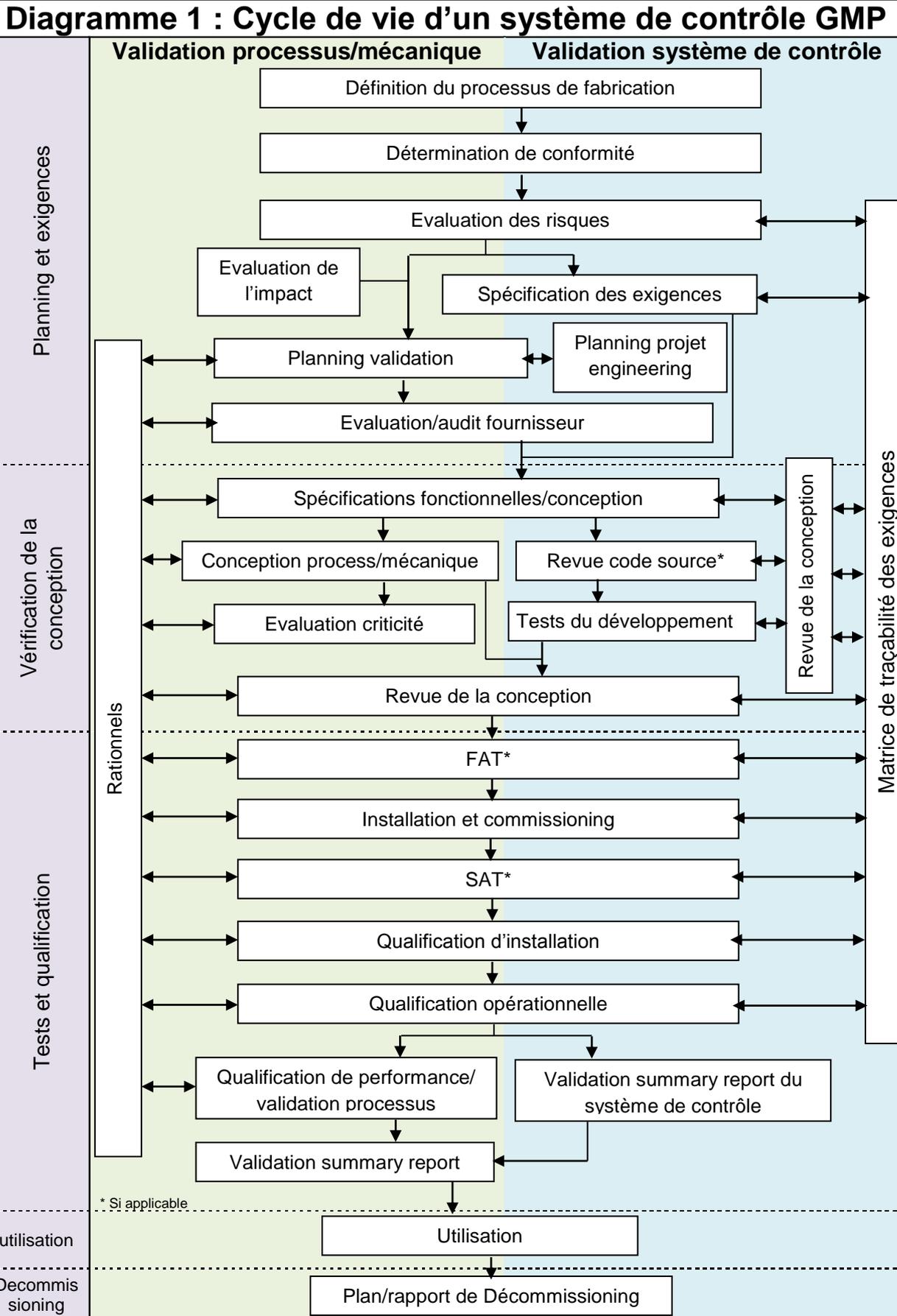


Figure 24 : Diagramme du cycle de vie de systèmes de contrôle GMP (15)

Diagramme 2 : Cycle de vie d'un système de contrôle non GMP

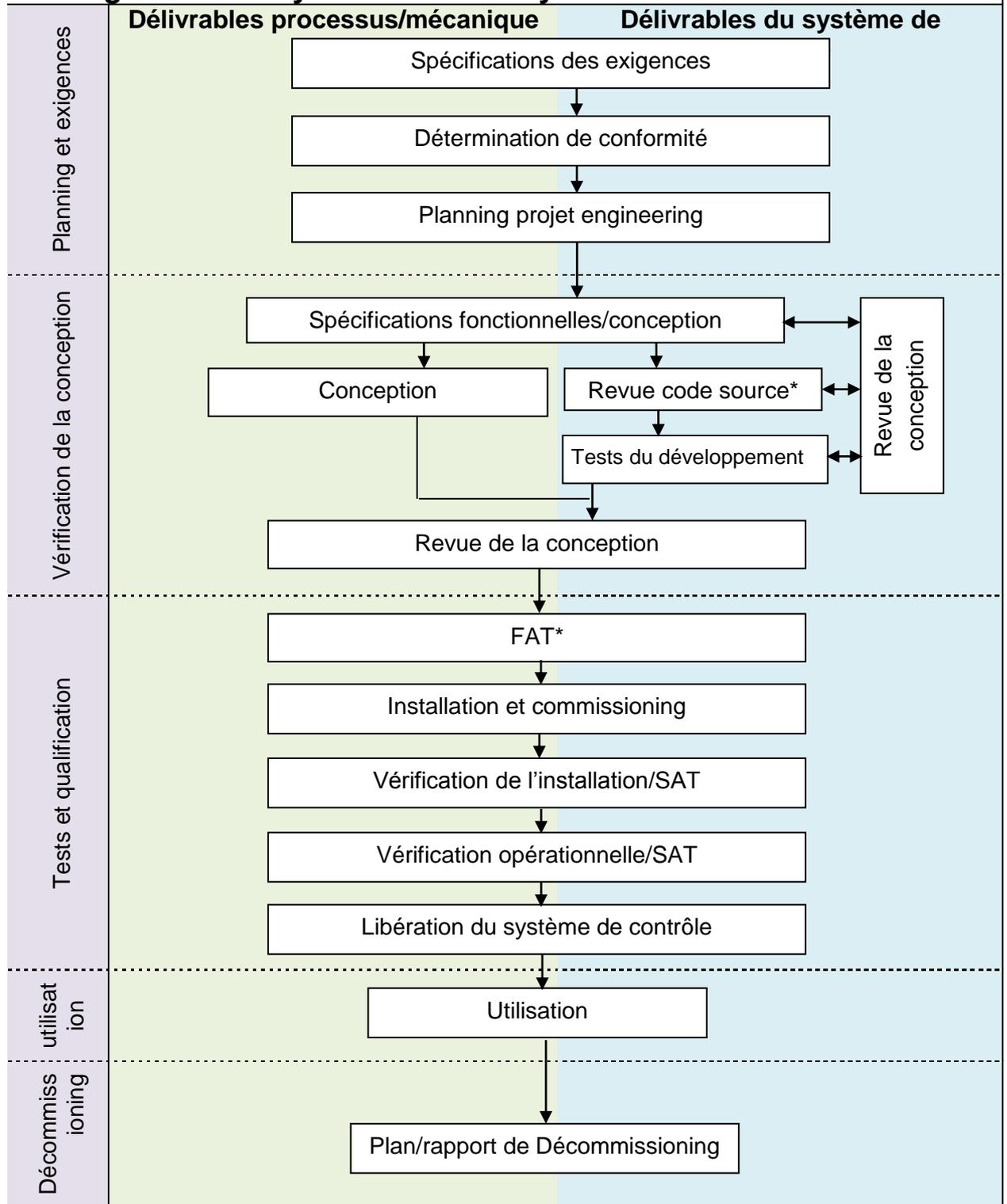


Figure 25 : Diagramme du cycle de vie de systèmes de contrôle NonGMP (15)

Pour des raisons de confidentialité les tâches entreprises dans cette phase ne peuvent pas être détaillées.

❖ Délivrable

Nous avons construit des annexes pour mener bien ces activités. Les annexes sont au nombre de 17, y compris les 5 annexes de la politique général adaptée à la validation des systèmes de contrôle.

Les livrables peuvent être fusionnés ou divisés, selon la taille du système de contrôle et son degré de complexité. Ceci peut être réalisé en :

- Couvrant plusieurs instances de systèmes identiques à l'aide de la même documentation ;
- Combinaison des documents ;
- Utilisant les documents fournisseur lorsque ces documents satisfont aux exigences de la procédure.
- Évitant la duplication des informations si elles existent ailleurs ;
- Utilisant ou référençant la documentation des tests existants où la fonctionnalité commune a déjà été prouvée.

3.2.2.3. Formation

Une fois que La procédure ait été approuvée par les responsables validation, qualité ainsi que le directeur du site, nous avons créé un module de formation pour former les collaborateurs concernés par le processus.

Des « work shop » doivent être organisés afin de mettre le personnel dans des cas réels pour mieux comprendre le processus.

Lors de l'utilisation de ce nouveau concept un coaching par l'expert CSV doit être mené afin de bien dérouler les activités et de rendre mature le processus de validation des systèmes de contrôle.

Conclusion

En résumé, le schéma présent dans la figure 26 présente le nouveau système de validation :

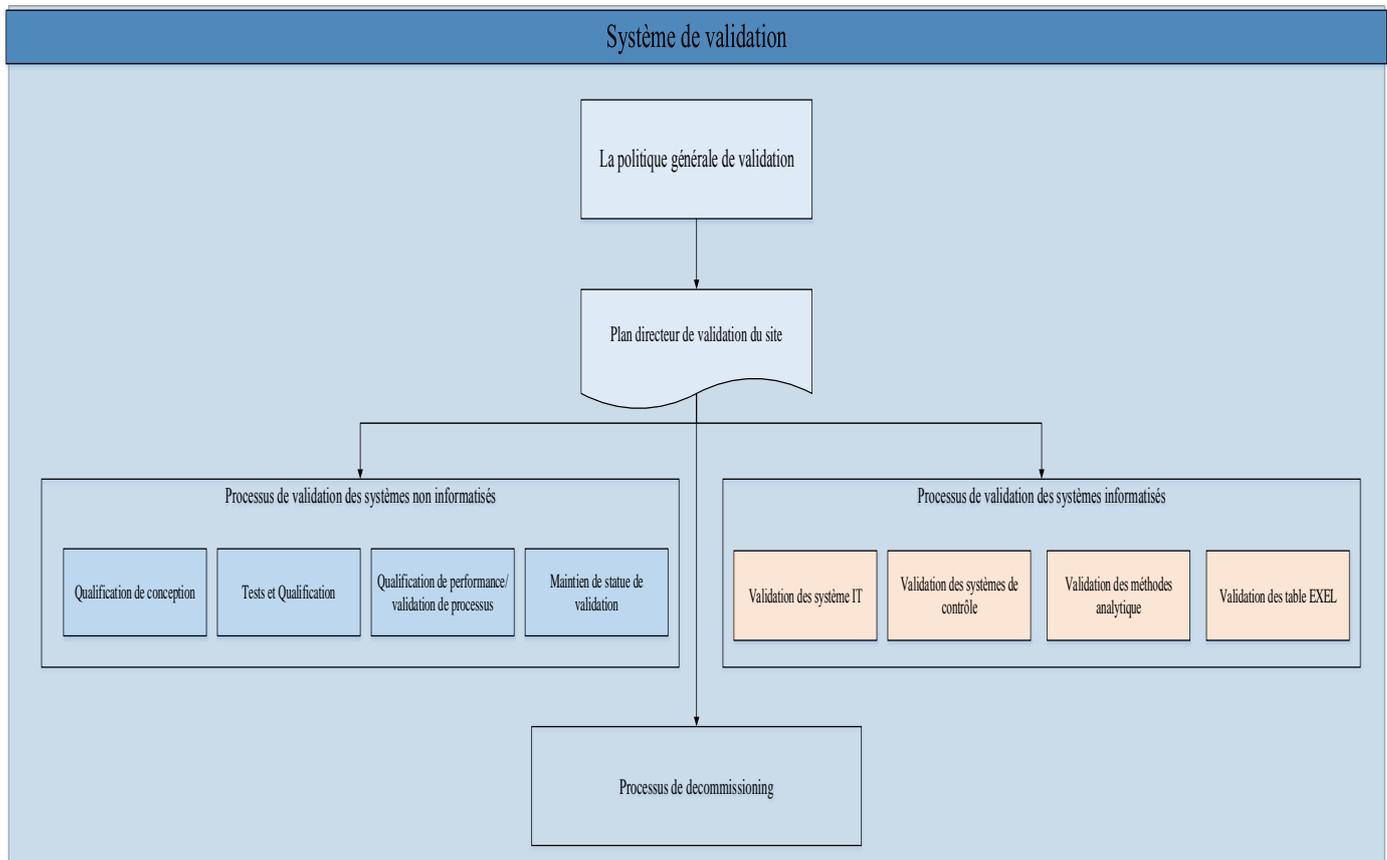


Figure 26 : Nouveau système de validation

Conclusion générale

Comme les autres filiales au monde, GSK Algérie devrait adopter les nouvelles exigences et adapter son système qualité en conséquence. C'est Pourquoi le groupe GSK a initié le projet « Remédiation » pour éliminer les écarts qualitatifs et quantitatifs entre le système management qualité local et le QMS du groupe.

Notre travail fait partie de ce projet « Remédiation » et avait pour objectif de contribuer à l'amélioration du système qualité de GSK Algérie par la mise à niveau de son processus de validation dont le périmètre embrasse, non seulement, le développement, la conception et l'exploitation du produit ou du processus, mais il recouvre aussi l'ensemble des processus « qualité ».

L'absence de validation des systèmes informatisés (CSV) sur le site GSK Algérie, avait un impact négatif sur le système qualité, et cela génère un risque d'un écart important par rapport aux exigences GMP²⁰ et les standards QMS.

La problématique que GSK Algérie nous a confiée est d'implémenter le système CSV. Dans ce contexte et pour répondre à cette problématique nous avons développé notre travail sur deux axes :

- La mise en conformité du processus validation
- La mise en œuvre de validation des systèmes de contrôles.

Dans cette optique, nous avons reformulé les procédures de validation actuelles et créé une nouvelle procédure des systèmes de contrôle répondant aux exigences et standards GSK.

La démarche préconisée par GSK Algérie et que nous avons adopté pour mener notre travail nous a permis de réaliser ce qui suit :

- L'établissement d'une base de données des processus à améliorer en récoltant les historiques des réalisations et les données de dysfonctionnements. Nous avons finalisé cette étape par le Benchmarking avec pour but de récolter le maximum de bonnes pratiques et de tirer profil des avancées réalisées dans les autres sites GSK.
- La description de l'état des processus en :
 - Effectuant des revues opérationnelles des processus,
 - Cartographiant les processus et l'organisation associée,

²⁰ Good manufacturing practices

Conclusion générale

- Analysant les historiques et les tendances,
- Réalisant une analyse des écarts par rapport au référentiel GSK (QMS).
- La conception des solutions proposées en :
 - Réorganisant le système de validation et en définissant les rôles et les responsabilités du personnel système de validation
 - Mettant en œuvre une gestion de la documentation des processus du système.
- L'implémentation des solutions « In place » : dans cette étape nous avons mis à jour les procédures des processus et élaboré le pack de formation aux nouvelles procédures. Nous avons également formé le personnel concerné par la validation.

Une fois que le système validation réalisé sera « in use », pour maintenir son niveau de maturité, GSK Algérie doit pérenniser les processus de validation en effectuant les actions suivantes :

- Etablir des revues de performance périodiquement ;
- Réaliser des améliorations ;
- Former et Coacher les utilisateurs ;
- Effectuer des interviews avec les utilisateurs pour avoir leur feedback ;

Réaliser des revues de l'efficacité des actions entreprises.

Bibliographie

1. **GlaxoSmithKline.** www.GSK.com. [En ligne].
2. **Agence Nationale de Sécurité Médicament.** *annexe 11.* France : mai 2013.
3. **GlaxoSmithKline.** *Current Risk Model Status.* 2014.
4. **S.Boursouti et Y.Malek.** *Contribution à l'amélioration du système qualité et sa mise en conformité avec les référentiels du groupe GSK.* Alger : ENP, 2014.
5. **GlaxoSmithKline.** *Plan d'action.* algerie : GSK algérie, 2015.
6. **BPF, Carayon, François.** *Bonnes Pratiques de Fabrication.* AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ. Paris : Bulletin officiel, 2013.
7. **ISO.** ISO/TC 176 Management et assurance de la qualité. [En ligne] 2014. http://www.iso.org/iso/fr/home/standards_development/list_of_iso_technical_committees/iso_technical_committee.htm?commid=53882.
8. **Canard, Frédéric.** *management de qualité.* Gualino. Paris : Gualino éditeur, Lextenso, 2009.
9. **GlaxoSmithKline.** US_Qual. algerie : intern, 2014.
10. **WHO.** validation . [éd.] Organisation mondiale de la Santé. *Guide OMS des normes relatives aux Bonne Pratique de Fabrication.* suisse : Organisation mondiale de la Santé, mai 2001, p. partie2.
11. **ICH Q10.** *système de qualité pharmaceutique.* s.l. : comité directeur de l'ICH, juin 2008.
12. **GlaxoSmithKline.** GSK. Algerie : intern, 2015.
13. **Mathieu, Sophie.** *KNOWLEDGE MANAGEMENT APPLIQUE A LA RENOVATION D'UNE UNITE DE.* Grenoble : HAL archives-ouvertes.fr, 2012. <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00746796>.
14. **Mayer, Michèle.** *Cadre de référence de l'amélioration continue de la qualité et de la gestion intégrée des risques.* Canada : centre de santé et de service, 2015. [Cadre_reference_Gestion_integree_risques_janvier_2015.pdf](#).
15. **GlaxoSmithKline.** *Référence interne.* s.l. : GSK groupe, 2015.

Annexes

Annexe1 : la matrice de convertisseur de score 90

Annexe2 : Analyse des écarts (Procédure – Référentiel)..... 91

Annexe3 : Plan directeur de validation du site(SVMP)..... 114

Annexe4 : Plan de validation <nom fournisseur, nom équipement> 117

Annexe5 : Validation summary REPORT 123

Annexe6 : Spécifications des exigences utilisateur du <nom équipement> 127

Annexe7 : Matrice de traçabilité des exigences..... 131

Annexe8 : Formation validation 134

Annexe9 : Master liste 138

Annexe

Annexe1 : la matrice de convertisseur de score

Nombre de points	Score équivalent
1	2
247	3
250	5
253	7
256	8
259	10
262	12
265	13
268	14
271	15
274	16
277	17
280	18
283	19
286	20
289	22
292	24
295	26

Nombre de points	Score équivalent
298	28
301	30
304	32
307	34
310	36
313	38
316	40
319	42
322	44
325	46
328	48
331	50
334	52
337	54
340	56
343	58
346	60
349	62

Nombre de points	Score équivalent
352	64
355	66
358	68
361	70
364	72
367	74
370	76
373	78
376	80
379	82
382	84
385	86
388	88
391	90
394	92
397	94
400	96
403	98
406	100

Annexe

Annexe2 : Analyse des écarts (Procédure – Référentiel)

Réf. / Titre GQP/GQMP analysée : Analyse réalisée par : Date de l'analyse :	1008 GQMP Bouzerd Mohamed Lamine et Fetni Iram 19/02/2015											
GQMP 1008	SOP	Réf. SOP	Réf. §	IN PLACE					IN USE			ECARTS / Commentaires
				Evaluation					Evaluation			
				SOP's exist	SOP's comply with QMS	Users trained	Responsibilities are clear	Performance metrics collected	SOP's consistently followed in practice	Responsibilities are understood	Metrics used for improvement	
				1	2	3	4	5	6	7	8	
RATIONALE It is imperative that we provide consistent, reliable and effective products to our patients and consumers at all times during the product lifecycle. Validation is a regulatory requirement that provides operational benefits in that reliable, understood and compliant	2. PRINCIPE : La validation est une exigence réglementaire qui permet d'assurer la conformité des systèmes et procédés utilisés au site GSK Boudouaou1 et 2. Il est essentiel que des contrôles effectifs soient mis	US-val-004/004		Y	Y	N	NA	N	Y	Y	N	

Annexe

<p>premises, utilities, equipment, laboratories and processes form the basis for effective manufacturing and supply operations. It is essential that effective controls are in place to ensure systems are validated as fit for purpose. It is also a regulatory requirement that we can demonstrate that this level of control is in place, is in use and delivers the requisite Product Quality at all times for patients and consumers. It is therefore essential that effective controls are in place to ensure that Product Lifecycle Management is assured. In achieving this there are additional operational benefits to the business through greater predictability, consistency and reliability in our Supply Chain.</p>	<p>en place afin d'assurer que ces systèmes et procédés sont validés et adaptés à l'utilisation.</p>											
<p>PURPOSE GQP 1204 and POL-GSKF-507 define the validation life-cycle requirements for manufacturing processes</p>		<p>US-val-004 /004</p>		<p>N</p>								

Annexe

<p>and computerised systems to ensure that all premises, utilities, equipment, laboratories (hereafter collectively referred to as 'systems') and processes that have an impact on product quality are formally validated. This GQMP defines the mandated activities, decisions and responsibilities necessary to meet those policy requirements which will be incorporated into operating procedures.</p>												
<p>SCOPE According to POL-GSKF-514, the applicability and extent of implementation of this process within a business area is dependent on the degree of impact and risk to the design, development, manufacture, control and supply of products for human use. Senior Management within each business area are responsible for making this assessment and for deploying the content accordingly (ref GQP 1101)</p>	<p>3. DOMAINE D'APPLICATION : La stratégie de validation du site GSK Boudouaou1 et 2 s'applique aux installations, laboratoires, équipements, procédés et systèmes informatiques qui ont un impact sur la qualité des médicaments produits par GSK Boudouaou1 et 2. Cette procédure de validation ne s'applique pas au</p>	<p>US-val-004/004</p>		<p>Y</p>	<p>N</p>	<p>N</p>	<p>NA</p>	<p>N</p>	<p>N</p>	<p>N</p>	<p>N</p>	

Annexe

	process validation analytique décrit dans la GQP 7113 Validation of analytical methods.											
PROCESS MAP	process map	US-val-004/004		Y	N	N	N	N	N	N	N	
KEY ROLES AND RESPONSIBILITIES The following individuals and teams have key roles and responsibilities to fulfil in effecting the validation process. In some cases the same individual may perform more than one role in the process provided the necessary independence of required approval is maintained.	5. RESPONSABILITES	US-val-004/004		Y	N	N	N	N	N	N	N	
PROCESS STEP ACTIVITIES 1. Pre-requisites for Validation All sites and global functions must clearly assign overall responsibility for management of the validation process. Where validation activities are managed and coordinated by functions	7.1. Pré requis du site pour la validation 7.1.1. Organisation Les responsabilités des activités de validation sont attribuées selon les rôles et responsabilités définis dans le paragraphe 5 ci-dessus.	US-val-004/004		Y	N	N	N	N	N	N	N	

Annexe

Those involved in the validation process must have the documented education, training and experience to fulfil their duties.

et le responsable qualité.

7.1.3. Types d'approches validation :

Il existe trois types d'approches reconnues pour la validation :

v La validation prospective.

v La validation concomitante.

v La validation rétrospective.

Tous les documents produits durant la validation doivent être conservés selon la Global Records Retention Policy - POL GSK 506-

Annexe

<p>1.2. Approach A high-level overview of the validation activities for each site (or business area within a site) must be documented in a site (or business area) validation master plan. The plan must be updated at least annually. The following information must be included:</p> <ul style="list-style-type: none"> · References to governing policies and procedures providing reference to the standards followed, ensuring that validation is planned, coordinated and performed in a controlled and compliant manner e.g. this document, Integrated Quality Management System (iQMS), Control System Quality Management System (CSQMS) and Analytical Equipment Quality Management System (AEQMS). · Responsibilities, specifying who is responsible for the validation activities. · High-level overview of validation activities (including schedule of 		US-val-004/004		N	N	N	N	N	N	N	N	
--	--	----------------	--	---	---	---	---	---	---	---	---	--

Annexe

<p>or development system used 'for information only' must be validated before it is used to control a process or assure product quality. All data produced during validation activities must be retained in accordance with Global Records Retention Policy (see POL-GSK-506). Systems must be in place to ensure the location and rapid retrieval of documentation. A high level listing (inventory) of local GxP computer systems (including local implementation of multi-site systems) and their current validation status must be maintained. For critical computerised systems an up-to-date system overview or description detailing the GxP functionality, physical and logical arrangements, data flows and interfaces with other systems or processes must be maintained throughout the life of the system.</p>										
---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Annexe

<p>2. Planning and Requirements A high level assessment must be performed to determine whether validation is required. A risk based approach to validation activities must be utilised according to the impact on product quality and patient safety, phase of development, and regulated electronic records (as they apply to product quality and patient safety). The approach taken must be documented. 2.1. Identify the Core Validation Personnel A dedicated Validation Working Party (or project team) must take responsibility for identifying the validation requirements, planning, co-ordination, change control and delivery of documentation. The scope, membership and responsibilities of the Validation Working Party must include appropriate Subject Matter Experts and must be defined in the appropriate validation</p>	<p>7.2. Planning et exigences 7.2.1. Identification de l'équipe de validation Pour chaque activité de validation, le responsable validation évaluera la nécessité d'une équipe de validation selon les services impliqués par l'activité de validation (Production, laboratoire, maintenance...). La liste des membres ainsi que leurs responsabilités seront définies dans le plan de validation.</p>	<p>US-val-004/004</p>		Y	Y	N	NA		N	N	N	
---	---	-----------------------	--	---	---	---	----	--	---	---	---	--

Annexe

<p>plan or by reference to a specific local procedure (see Key Decision Point 2).</p>												
<p>2.2. Define the User's Requirements The required system functionality must be documented, including the operating environment and any constraints; technical, procedural, regulatory or otherwise. The document must cover applicable product quality and regulatory compliance requirements. The user requirements must be updated for any changes required following the</p>	<p>7.2.3. Etablissement de la Spécifications Requises par l'Utilisateur ou URS Pour un équipement ou un système à impact sur le produit, il faut établir lors de la commande de l'équipement un document décrivant les Spécifications Requises par l'Utilisateur selon US-Val-035/001. Ce document doit</p>	<p>US-val-004 /004</p>		<p>Y</p>	<p>Y</p>	<p>N</p>	<p>N</p>	<p>N</p>	<p>N</p>	<p>N</p>	<p>N</p>	

Annexe

maintained throughout the life of the system.

du design, le test et la traçabilité. Le document décrivant les spécifications de l'utilisateur doit être :

- Uniquement référencé;
- Clair, concis et sans répétitions ni contradictions ;
- Mesurable pour faciliter une vérification subséquente ;
- Complet pour assurer que les besoins de l'utilisateur seront satisfaits.

Le document peut être révisé au besoin. Le responsable qualité doit approuver le document URS.

Annexe

<p>2.3. Process Lifecycle Validation of commercial manufacturing processes must be based on a lifecycle (see Key Decision Point 4) that includes: 2.3.1. Process Design (Stage 1) The commercial manufacturing process is defined during this stage based on knowledge gained through laboratory / pilot scale development, scale-up studies and/or successful manufacturing history. At the end of this phase documented product and process understanding must be available. A product control strategy, which accounts for the potential sources of variability at the commercial scale, must also be in place. These elements</p>	<p>US-val-004/004</p>	<p>N</p>	<p>A ajo</p>							
---	-----------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	--------------

Annexe

<p>support decisions made on the approach to Process Qualification (see GQMP 5016).</p> <p>2.3.2. Process Qualification (Stage 2)</p> <p>The end point of the Process Qualification stage is sufficient accumulated, documented, knowledge and data to verify the process design and that the control strategy (at commercial scale) results in an output in accord with the defined specification.</p> <p>During this stage the process design is evaluated, on qualified systems, to verify that the process is capable of reproducible commercial scale manufacturing. The number of batches required to demonstrate that the Product Control Strategy at the commercial scale is capable of routinely</p>											
---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Annexe

<p>producing material of the appropriate specification (see GQMP 1008A) must be justified. This must be based on the accumulated product and process understanding and evidence of control. The level of sampling in Process Qualification must be sufficient to confirm the expected quality both within and between batches; the rationale and plan to achieve this must be documented.</p> <p>2.3.3. Continued Process Verification Continued verification of the validated commercial process must be undertaken. During this stage ongoing assurance is gained that the product control strategy continues to produce product of the appropriate quality (see GQMP 1008A).</p>											
---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Annexe

<p>2.4. Define the Validation Plan Where a high-level assessment has been completed and it has been determined validation is required; a validation plan or equivalent document (e.g. validation master plan, change control documentation, procedures) hereafter referred to as the 'plan' must be generated to manage each validation exercise. Where large or complex systems are being validated, consideration must be given to parallel testing/qualification activities or multiple iterations of the life-cycle. Any prerequisites or dependencies must be understood and documented in the plan. The plan must be initiated and approved</p>	<p>7.2.2. Etablissement du plan de validation Un plan de validation VMP ou tout document équivalent (protocoles, procédures...) doit être généré pour chaque nouvel exercice de validation. Le plan de validation peut être modifié selon l'évolution du projet de validation (nouvelle version). Il doit être initié et approuvé avant le début de toute activité de validation et maintenu de manière à ce qu'il conserve une description précise de l'attente de la validation.</p> <p>Le plan de validation doit contenir : Ø Introduction Ø Un bref descriptif du système ou du process à valider. (Ex. validation d'un système HVAC, validation du nettoyage) Ø Une référence aux documents qui ont permis de définir les caractéristiques du système ou équipement. Ø Objectif et domaine d'application Ø Une liste concise des taches à accomplir lors de l'exercice de validation (Ex. DQ, IQ, OQ, PQ) et sur quelles parties du système ou du process la validation doit être réalisée. Ø Une liste concise des taches à</p>	<p>US-val-004/004</p>	<p>Y</p>	<p>Y</p>	<p>N</p>	<p>N</p>	<p>N</p>	<p>Y</p>	<p>N</p>	<p>N</p>	<p>décal</p>
---	---	-----------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	--------------

Annexe

<p>product development, introduction or process redesign (for existing products) is undertaken utilising a 'Quality by Design' approach; then the relevant API/product attributes and parameters e.g. critical quality attributes, critical process parameters, etc. must be reflected in the system design and control strategy and considered in the validation approach.</p> <ul style="list-style-type: none">· Rationales must be developed and documented/referenced within the plan to justify validation approach to be taken.· Where the manufacture of clinical, stability or validation batches is required, the batch release activities must be identified (see GQMP 5006).· Responsibilities for co-ordinating,											
---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Annexe

<p>approving and performing validation activities.</p> <ul style="list-style-type: none">· References and Appendices. <p>Where the system being validated is, or contains, a computerised system e.g. control system, the specific categories of hardware and software present in the system must also be considered when determining the activities and deliverables required for validation (see GQG 1008K Pt.1).</p> <p>Business Continuity Plans are necessary for critical computerised systems where business continuity is required. The plan to restore damaged system hardware or software, or any alternate ways of working that will be utilised if the system is unavailable must be adequately</p>											
---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Annexe

<p>documented and tested. The plan must be approved by the system/project owner and a representative of the Quality organisation.</p>												
<p>2.5. Supplier Assessment Procedures must be in place to ensure that systems and services from external suppliers are fit for purpose. For on-going supplier services related to computerised systems, formal agreements must exist that include clear statements of the responsibilities of the supplier. The approach to the assessment of suppliers must be documented. The</p>	<p>7.2.4. Détermination du fournisseur L'approche pour la détermination du fournisseur doit être documentée. Si la détermination du fournisseur est conditionnée par une activité annexe tel qu'un audit fournisseur ou une remédiation à d'éventuelles déficiences, ceci doit également être documenté.</p>	<p>US-val-004 /004</p>		<p>N</p>								

Annexe

outcome of the supplier assessment (including any required audit activities) must be reported together with details of how any supplier or system deficiencies will be managed (see Key Decision Point 6).												
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Annexe3 : Plan directeur de validation du site(SVMP)

1. *Site :*

Algérie – Algérie

2. *Value streams :*

Antibiotics and Non-antibiotics.

3. *Activités :*

Formulation, Compression, Filling, Packaging.

4. *Responsabilités :*

Le contenu et la stratégie du SVMP sont établis par la Validation, la Production, et le QA opérationnel en prenant en considération :

- Les validations associées aux CCF.
- Les validations générées pour se conformer à des demandes régulatrices particulières.
- Les validations associées au risque management.
- Les validations associées aux revues périodiques de validation.
- Les requalifications annuelles.

<Choisir une des 3 possibilités :>

Pour l'établissement du SVMP, les validations à réaliser durant l'année <xxxx> ont été évaluées durant le meeting tenu le <date du meeting>.

Participants au meeting : <Noms et fonctions>

Pour la révision du SVMP, le statut des validations réalisées et les nouvelles validations à faire durant l'année <xxxx> ont été évaluées durant le meeting tenu le <date du meeting>.

Participants au meeting : <Noms et fonctions>

Pour la finalisation du SVMP, le statut des validations réalisées durant l'année <xxxx> ont été évaluées durant le meeting tenu le <date du meeting>.

Participants au meeting : <Noms et fonctions>

5. Validation planifiée lors du précédent SVMP et nouvelles validations à réalisées identifiées durant le suivi du SVMP :

5.1. Validation planifiée durant l'année «aaaa »

Voir annexe N°1 (« X » Page)

5.2. Validation planifiée après ou avant l'année «aaaa »

Voir annexe N°2 (« X » Page)

6. Liste des validations à réaliser

Description	SOP Applicable	Statut de la validation (A faire, en cours, annulée, conforme, non conforme)	Due date	Responsable

7. Requalifications périodiques

Les périodes de requalification sont identifiées dans le SVMP.

Description	SOP Applicable	Référence du protocole	Due date de l'action	Owner de l'action

Annexe

Annexe4 : Plan de validation <nom fournisseur, nom équipement>

1. Abréviations / Glossaire

Les définitions et abréviations suivantes s'appliquent aux termes correspondants dans ce document, et qui nécessitent une clarification pour le lecteur.

Terme	Définition

2. Documents de référence (SOP, Documents projets...)

Référence	Titre de document

3. Historique des versions

Date (jj-mm-aa)	Version	Révisé par	Raison de la révision

4. Introduction

Description du projet

Brève description du projet incluant :

- Une description générale du système ou du projet ;
- Une référence aux standards applicables au système ou au projet.

Liste des produits impactés.

Equipements /systèmes/zones de production impactés.

5. OBJECTIF/ DOMAINE D'APPLICATION

1. L'objectif du projet :

L'objectif de ce plan de validation est de décrire la démarche de validation à appliquer dans le cadre du projet présenté en introduction afin de démontrer que

2. Domaine d'application :

Identifier les systèmes et les interfaces à valider ou à qualifier.

Définir clairement les limites de l'exercice de validation (inclure des schémas , si applicable).

6. EVALUATION D'IMPACTE

1. Evaluation d'impacte des systèmes

Détermination de l'impacte du système, de l'équipement sur la qualité et définition de la stratégie de validation permettant d'adresser les risques significatifs identifiés.

Si l'évaluation d'impact n'est pas disponible, compléter l'analyse d'impact ci-dessous.

Si la réponse est OUI pour au moins une des questions suivantes, le système sera défini come à impact direct.

Si toutes les réponses sont NON, une analyse des composants des systèmes plus détaillée sera menée pour définir si ce dernier est à impact direct ou sans impact.

Système	Question	Résultat
Système 1	1- Le système est en contact direct avec le produit ?	OUI/NON
	2- Le système fournit un exception ou produit un ingrédient ou un solvant ?	OUI/NON
	3- Le système est utilisé pour le nettoyage ou pour la stérilisation ?	OUI/NON
	4- Le système permet de maintenir le statut de produit ?	OUI/NON
	5- Le système génère des données utilisées pour accepter ou refuser le produit ?	OUI/NON
	6- Le système est automatisé et peut affecter la qualité du produit et aucun autre système n'est en place pour contrôler de manière indépendante les performances du système automatisé ?	OUI/NON
	7- Le système est mis en place pour éviter les contaminations croisées ?	OUI/NON

7. Conclusion :

Système	Impact de système sur la qualité du produit	Activité de validation
Système 1	Impact direct	Validation nécessaire

2	Système Impact indirect	Identifier les activités de qualification ou de validation à réaliser pour confirmer que les risques sont sous contrôle
N	Système Sans impact	Aucune activité de validation n'est requise

8. *Compliance determination : (détermination de conformité)*

Le système supporte des activités à caractère GMP : OUI NON

1. Définitions des composants critiques

Si besoin une analyse plus détaillée de l'équipement ou du système peut-être menée pour définir les composants critiques.

2. Evaluation fournisseur

Définir la stratégie d'évaluation de fournisseur.

9. *STRATEGIE DE VALIDATION*

Cette section présente :

Annexe

- L'approche de validation définie et les rationnels associés.
- La liste exhaustive des documents de validation à établir ainsi leur contenu.

Les activités de validation sont présentées de manière chronologique, l'ordre d'exécution des validations est déterminé par la colonne Etape de validation.

Equipe de validation (étape)	Système-Procédure	Validation requise (O /N) si N un rationnel	Activité	Delivrables	Procédure associée	Principe de validation ou référence du protocole de validation déjà effectué et supportant cette activité de validation	Validation : - Prospective - Concomitante - Rétrospective
1	Remplacement échangeur	O	PQ	Protocole PQ	XXX	XXX	Prospective

Annexe

10. RESPONSABILITE

Les responsabilités des différentes personnes impliquées dans l'établissement, la revue et l'approbation de la procédure VAL-003

11. DOCUMENTS DE PRODUCTION IMPACTES

Les documents de production impactés par les conclusions de validation sont décrits dans le tableau ci-dessous.

Référence du document	Titre du document	Impact sur le document
XXX	Procédure de	Modification de ...

12. DOCUMENTS DE VALIDATION IMPACTES

Les documents de validation impactés par les conclusions de validation sont décrits dans le tableau ci-dessous.

Référence du document	Titre du document	Impact sur le document	Date de mise à jour souhaitée
XXX	PQ	Modification de ...	JJ /MM/AA

13. FORMATION THEORIQUE ET PRE-REQUIS :

Les formations et les prérequis sont décrits dans le tableau ci-dessous :

Annexe

Référence de la formation	Titre de la formation	Nom/Prénom des apprenants	Date souhaitée
MDF-XX-XXX	Change Control		JJ /MM/AA

Annexe

Annexe5 : validation summary report

1. INTRODUCTION

Le présent document résume l'exercice de validation repris dans le plan de validation <Référence / Version de plan de validation>

Brève description du projet /sujet /modification : <...>

Le SCOPE du rapport <en faisant référence au plan de validation>.

2. REVUE DE VALIDATION IQ / OQ

IQ/OQ	Réf Rapport IQ/OQ	Date d'approbation	Statut	Déviation		
				Référence	Intitulé	Statut de la déviation
Xxx	Xxx	Jj/mm/aa	Conforme	xxxxxx	kkkkkk	Clôturé

Le(s) IQ / OQ est (ont) été réalisé(s) conformément a ce qui était prévu dans le plan de validation.

Annexe

Le(s) IQ / OQ n'est (ont) pas été réalisé(s) conformément a ce qui était prévu dans le plan de validation, les modifications apportées sont <...>, pour les raison suivantes <...>

3. PQ

PQ	Réf Rapport PQ	Date d'approbation	Statut	Déviation		
				Référence	Intitulé	Statut de la déviation
Xxx	xxx	Jj/mm/aa		xxxxxx	kkkkkkk	Clôturé

Le(s) PQ est (ont) été réalisé(s) conformément a ce qui était prévu dans le plan de validation.

Le(s) PQ n'est (ont) pas été réalisé(s) conformément a ce qui était prévu dans le plan de validation, les modifications apportées sont <...>, pour les raison suivantes <...>DEVIATIONS

L'ensemble des déviations sont clôturées,

Ou les déviations <Référence> sont toujours ouvertes.

Annexe

Quand toutes les activités dans le plan de validation ou les protocoles n'ont pas été accomplies, les questions en suspens devraient être évaluées par l'équipe de validation et une décision prise quant à savoir si le système peut servir avant la résolution des questions en suspens. Toutes ces décisions doivent être enregistrées ici.

4. DOCUMENTS DE PRODUCTION IMPACTES

Les documents de production impactés par les conclusions de validation sont décrits dans le tableau ci-dessous.

Référence du document	Titre du document	Impact sur le document
XXX	Procédure de	Modification de ...

5. DOCUMENTS DE PRODUCTION IMPACTES

Les documents de production impactés par les conclusions de validation sont décrits dans le tableau ci-dessous.

Référence du document	Titre du document	Impact sur le document
XXX	Procédure de	Modification de ...

6. CONCLUSIONS

Le plan de validation « [Référence + version du plan de validation](#) » est complet « [VSR final](#)»

L'AQ donne un avis positif pour :

- Cas d'un VSR intermédiaire- l'installation à la production de démarrage des activités de validation (ex : autorisation QA dans un CCF)
- Cas d'un CCF final – l'automation de libérer les lots / de clôture CCF / d'appliquer les conclusions des validations en production.

Condition restrictives si applicable. (pas ex. si déviation restant ouverte, mesures mises en place / réductions scope décrit le CCF...).

Annexe

Annexe6 : Spécifications des exigences utilisateur du <nom équipement>

1. INTRODUCTION

Ce document définit les exigences d'utilisateur spécifiques de [nom du système], il s'agit d'un cahier des charges de design, réalisation et livraison.

Ce document représente les exigences d'utilisateur sur le quel sont basés les activités de test et de vérification.

2. OVERVIEW

3. Description du système

4. Overview du projet

Décrive les objectifs clés du projet et ses bénéfices

5. DOMAINE D'APPLICATION

6. EXIGENCES OPERATIONNELLES

Les exigences du système sont documentées dans les tableaux suivants. Toutes les exigences sont obligatoires sauf indication contraire.

Inputs & Interfaces			
N° Ex.	Exigence	Limites	Critères GMP

Qualité de produit/ Critères et exigences			
N° Ex.	Exigence	Limites	Critères GMP

Annexe

Exigences Production/Process			
N° Ex.	Exigence	Limites	Critères GMP

Les exigences d'enregistrement et suivi des données relatives aux CPPs / CQAs			
N° Ex.	Exigence	Limites	Critères GMP

Technical			
N° Ex.	Exigence	Limites	Critères GMP

EHS (Hygiène, sécurité et environnement)			
N° Ex.	Exigence	Limites	Critères GMP

Annexe

Support & Maintenance			
N° Ex.	Exigence	Limites	Critères GMP

Documents et Formations			
N° Ex.	Exigence	Limites	Critères GMP

Contraintes techniques, procédurales ou réglementaires			
N° Ex.	Exigence	Limites	Critères GMP

Performance minimal à exiger (si applicable)			
N° Ex.	Exigence	Limites	Critères GMP

Annexe

Performance minimal à exiger (si applicable)			
N° Ex.	Exigence	Limites	Critères GMP

Autre Exigences			
N° Ex.	Exigence	Limites	Critères GMP

7. Annexe :

Ajouter des documents supplémentaires (Cas échéant)

Annexe

Annexe7 : Matrice de traçabilité des exigences

1. INTRODUCTION ET domaine d'application

[Les RTM supportent la revue de désigne, de tests et de qualifications de (Insérer l'identifiant « référence » du système)]

2. Objectif

[L'objectif de ce document est de garantir une traçabilité de besoins d'utilisateurs par rapport au document de spécification du système (par exemple FDS) et ainsi de fournir une structure pour revue de design à effectuer.

Au minimum la traçabilité devrait inclure toutes les exigences de fonctionnalité critiques, mais peut être étendu à l'ensemble des exigences essentielles ou à toutes les exigences de l'utilisateur.] Matrice de TRAÇABILITÉ [TEXTE EN BLEU inclus comme EXEMPLE SEULEMENT]

Annexe

Numéro d'Item URS	Numéro d'Item FDS	Description de la fonction	Référence FAT	Référence IQ	Référence OQ	<i>[Autres colonnes peuvent être ajoutées selon les besoins]</i>	Comment
							<i>Ability of equipment to fill correct pocket weight tested at OQ. Fill weight control over production run tested in PQ. (Ref. PTS/03/0933, Section 4.3)</i>

Annexe

Numéro d'Item URS	Numéro d'Item FDS	Description de la fonction	Référence FAT	Référence IQ	Référence OQ	<i>[Autres colonnes peuvent être ajoutées selon les besoins]</i>	Comment

Annexe8 : Formation validation



Les Bonnes Pratiques de formation

-  Éteindre les téléphones portables
-  Arriver & commencer à l'heure
-  Être bref et concis
-  Ne pas interrompre
-  Pas de conversations parallèles
-  Tout le monde doit participer

3

Timing de la formation

- Durée de la formation :
1 heure 30
- Questionnaire
10 Minutes



Ce module peut être suivi en auto formation.

Le processus « Politique générale de validation au site GSK Boudouaou » décrit dans la procédure est conforme aux exigences décrites dans la QMP1008



7

Objectifs de la formation

- Donner une vue synthétique du Cycle de Vie de Validation (Validation Life Cycle) en usage sur le site de Boudouaou.
- Décrire le processus et activités mis en œuvre durant les différentes phases de validation, selon la procédure Us-Val-004.



Après cette formation

- Vous serez capable d'appliquer la démarche de cycle de vie de la validation.
- Vous connaîtrez les rôles clés du cycle de vie de la validation.
- Vous saurez où trouver les informations nécessaires relatives au cycle de vie de la validation.



11

Agenda de la formation



- Introduction.
- Concept de Cycle de vie de la Validation.
 - Pré requis du site pour la validation
 - Planning et exigences.
 - Vérification du design
 - Test de qualification
 - Report.
 - Maintenir le statut de validation
 - Mise hors service /Decommissioning
- QCM.



13

Introduction



- la validation apporte un bénéfice pour :
 - le **business**.
 - la **sécurité**.
 - la **conformité réglementaire**.

14

Introduction



Qu'est-ce que la validation ?

- La Validation est une **exigence réglementaire** qui permet de **garantir la conformité** des installations, utilités, équipements, systèmes (y compris laboratoires) et procédés, informatisés ou non.
- C'est un processus **documenté et formalisé** qui garantit avec un haut degré d'assurance que l'équipement/système/procédé fonctionne de **manière constante et reproductible** selon des **spécifications prédéterminées**.

17

Que doit-on valider ?



- Les locaux
- Les utilités
- Les équipements
- Les procédés
- Les méthodes de contrôle
- Les Systèmes Informatisés

ayant un **impact direct ou indirect** sur la **qualité des produits**.

18

Que doit-on valider ?



Exemples :

- Un système de vision pour détecter des défauts
- Une charge d'autoclave
- Un nouveau logiciel de traitement de texte
- Une nouvelle machine de conditionnement
- Une chaîne HPLC de laboratoire
- Un système de climatisation de bureau
- Un changement de taille de lot

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

21

Quand doit-on valider ?



- Le statut de validation est délivré dans les 3 contextes suivants :
 - l'élément est **nouveau**.
 - l'élément est **modifié** (par extension, supprimé).
 - l'élément est **réévalué** de manière périodique, afin de vérifier qu'il satisfait toujours aux exigences applicables.



Les processus de validation et de gestion des changements sont intimement liés.

23

Les différents types de validation

- Validation prospective - Validation effectuée avant la production de routine de produits destinés à la vente.
- Validation rétrospective - Validation basée sur l'analyse de données existantes (dossiers de lots, analyses de tendance) pouvant témoigner de l'efficacité et de la stabilité du procédé.
- Validation concomitante - Validation réalisée durant la production de routine de produits destinés à la vente.
 - Autorisation préalable du directeur qualité.
 - Conditions très strictes d'utilisation

Exercice

- **Quel type de validation doit-on appliquer en priorité ?**
 - la validation prospective.
- **Pourquoi ?**
 - C'est l'approche privilégiée. Elle est notamment obligatoire dans le cas d'un procédé nouveau ou faisant l'objet de modifications importantes.
 - C'est l'approche la moins coûteuse.

Process Map



Etape 1: pré requis du site pour la validation

Qui ?	Quoi ?	Comment ?
Coordinateur Validation	Liste des systèmes à valider	Faire un inventaire sur le site
Responsable Validation & Coordinateur validation	Etablissement du SVMP	Organiser une réunion (voir avec Nouredine)
Directeur qualité Directeur de site Assurance Qualité	Approbation du SVMP	Revue du SVMP et donner son accord

Etape 2 : Planification et définition des besoins (Planning and Requirements):

Qui ?	Quoi ?	Comment ?
Responsable Validation	Identifier l'équipe de validation	Choisir les SME pouvant répondre aux exigences de projet
Equipe de validation	Définir les exigences de l'utilisateur	Décrire les fonctionnalités attendues de l'équipement/système
Equipe de validation	Définir l'approche cycle de vie du Produit/process	Process Désigne Process Qualification Vérification continue du processus
Equipe de validation	Définir le plan de validation	Annexe 4
Equipe de validation	Evaluation des fournisseurs	S'assurer que le fournisseur est capable d'appliquer les standards appropriés pour concevoir et construire l'équipement ou le système et apporter son support à GSK après la mise en place de l'équipement ou du système.

Etape 3 : Vérification du design

Qui ?	Quoi?	Comment?
Equipe Validation	Développer du System Design	Les documents doivent traiter de : •La fonctionnalité relative à chaque exigence •Toutes les exigences matérielles ou logicielles, •Toutes les normes de construction et d'environnement.
-Experts techniques -AQ	Revue de design	Les revues de conception doivent être menées contre les exigences approuvées et spécifications de conception pour s'assurer que la conception est : Complète, Testable, traçabilité, et convient pour usage.

Etape 1 Etape 2 Etape 3 Etape 4 Etape 5 Etape 6 Etape 7 **gsk**
Etape 4 : Testes et mise en service (Testing and Qualification)

Qui ?	Quoi ?	Comment ?
Equipe de validation	Développer les Testes	Justifications doivent être: Produit comme un document autonome ou Une partie du plan de validation, ou Une partie des protocoles d'essai (ou un document équivalent).
Coordinateur de validation	Protocoles de validation	Décrivent l'objectif des tests, les pré-requis, la méthodologie détaillée, le plan d'échantillonnage, les critères d'acceptation.
Coordinateur de validation	Traitement des déviations	Tout écart, déviation ou résultat hors spécification doit être géré et documenté.

Etape 1 Etape 2 Etape 3 Etape 4 Etape 5 Etape 6 Etape 7 **gsk**
Etape 5 : Report

Qui ?	Quoi ?	Comment ?
Equipe de validation	Produire le rapport de validation synthétique.	Identifier le système à tester ; La Référence des emplacements des données brutes et des analyses où pas disponibles dans les protocoles de test ; Référence les protocoles, les méthodes et normes d'essai correspondantes ; Résumer les essais effectués ; Conclure sur l'état de test ; Identifier les restrictions dans l'utilisation du système ; Identifier les exigences en cours de fonctionnement du système ; Fournir une approbation pour la libération du système ou le début de la prochaine étape de l'exercice de validation.

Etape 1 Etape 2 Etape 3 Etape 4 Etape 5 Etape 6 Etape 7 **gsk**
Etape 6: Maintenir le statut de validation

Qui ?	Quoi ?	Comment ?
Equipe de validation	Gestion des changements pour un statut validé	La gestion du changement est le principal mécanisme par lequel la validation est maintenue et un système de Change Control efficace doit être en use pour contrôler les modifications apportées aux systèmes validés.
Equipe de validation	Contrôle d'accès des systèmes	Il doit y avoir un processus pour enregistrer la création, modification ou annulation des autorisations d'accès aux systèmes informatisés GxP.
Equipe de validation	Requalification périodiques des équipements	Les systèmes doivent être évalués afin d'identifier celles qui nécessitent requalification périodique dans le cadre du programme d'entretien planifié. La requalification de ces systèmes doit suivre un plan préétabli et les résultats de l'exercice doit être signalé
Equipe de validation	Revue périodique de la validation	Toute revue de la fréquence de requalification d'un équipement/système doit être mentionnée et justifiée dans une révision du SVMP.

Etape 1 Etape 2 Etape 3 Etape 4 Etape 5 Etape 6 Etape 7 **gsk**
Etape 7: Decommissioning des systèmes validés

Qui ?	Quoi ?	Comment ?
Coordinateur Validation	Décision des activités de decommissioning.	mis hors service de manière contrôlée, en rapport avec le risque de système.

Questions ?



Annexe

Annexe9 : Master liste

N° Code interne	Désignation de l'appareil	marque/model	N° de serie	Emplacement	Critique qualité	Exigence
CN001	REPLISSEUSE DE POUDRE POUR SIROP	ALL FILL	25148	ATELIER SUSENSION G021 REPARTITION	OUI QUALITE	Qualification initiale
CN002	MACHINE A SERTIR	ZALKIN	8787	ATELIER SUSENSION G021 REPARTITION	OUI QUALITE	Qualification initiale
CN004	LIFT	PHARMATCH/S2 430 E	930101	ATELIER SUSENSION G021 REPARTITION	OUI QUALITE	Qualification initiale
CN005	BLISTEREUSE	CAM	MC.049	ATELIER MISE SOUS BLISTER G020	OUI QUALITE	Qualification initiale
CN007	ENCARTONNEUSE PMM	CAM/PMM01	16385.P.MM.01	CONDITIONNEMENT SECONDAIRE BLISTER	OUI QUALITE	Qualification initiale
CN009	DETECTEUR DE METAL	LOCK Inspection Systems/Lock Met 30+	8802	ATELIER SUSENSION G021 REPARTITION	OUI QUALITE	Qualification initiale
CN011	SOCOTCHEUSE DE CAISSE	SIAT/S2-TYPE A+IMPRIMANTE imaje	50169	CONDITIONNEMENT SECONDAIRE SIROP	OUI QUALITE	Qualification initiale

Annexe

CN012	SCOTCHEUSE CAISSES	DE	SIAT/S2-S TYPE A+IMPRIMANTE JET D'ANCRE imaje	50165	CONDITIONNEMENT SECONDAIRE BLISTER	OUI QUALITE	Qualification initiale
CN015	SOUFFLEUR FLACONS		IDI PHARMA/	775135	ATELIER SUSENSION G021	OUI QUALITE	Qualification initiale
CN016	ENSACHEUSE		VOLPACK	11.83.104	ATELIER REPARTITION SACHET G039	OUI QUALITE	Qualification initiale
CN017	ENSACHEUSE		VOLPACK	11.83.105	ATELIER REPARTITION SACHET G039	OUI QUALITE	Qualification initiale
CN018	ENCARTONNEUSE SACHETS		VOLPACK	2366 1C	CONDITIONNEMENT SECONDAIRE SACHET	OUI QUALITE	Qualification initiale