

Transfert de site de fabrication : quels défis réglementaires en CMC ?

Introduction

Dans le cycle de vie d'un médicament, les transferts de sites de fabrication sont devenus des opérations fréquentes. Ils peuvent être motivés par des enjeux de capacité de production, d'optimisation industrielle, de maîtrise des coûts, de gestion des risques ou encore de réorganisation du réseau de sous-traitance.

Pourtant, ces projets sont souvent perçus comme de simples changements opérationnels alors qu'ils constituent, du point de vue réglementaire, des modifications potentiellement majeures.

Cette complexité ne résulte pas uniquement du changement de site lui-même. Elle dépend de nombreux facteurs : la nature du transfert (ajout ou remplacement de site), le type de produit concerné, l'organisation du réseau industriel, la répartition des activités entre plusieurs sites, les exigences réglementaires propres à chaque marché ainsi que le niveau de démonstration attendu par les autorités de santé.

Réussir un transfert suppose de concilier exigences techniques, qualité et réglementaires tout en assurant une coordination efficace entre les différents acteurs impliqués.

Un changement réglementairement hétérogène selon sa nature et son contexte industriel

Tous les transferts de sites ne présentent pas le même niveau de complexité. Il convient notamment de distinguer l'ajout d'un nouveau site de fabrication du remplacement d'un site existant.

Dans le premier cas, le nouveau site vient généralement compléter le réseau de fabrication déjà approuvé, tandis que dans le second, il se substitue à un site existant. L'ajout d'un site est souvent considéré comme moins critique sur le plan réglementaire, dès lors que le site initial demeure autorisé et que la continuité de fabrication est maintenue. Selon la nature de l'opération et les régions concernées, la classification réglementaire du changement et l'étendue des données à fournir peuvent ainsi être moins contraignantes que dans le cadre d'un remplacement complet de site.

Par ailleurs, certains changements peuvent présenter un impact technique limité lorsqu'ils n'affectent ni le procédé de fabrication, ni les contrôles en cours de procédé (In-Process Controls, IPC), ni les spécifications approuvées. Dans ces situations, l'impact peut rester principalement documentaire ou administratif, même si une évaluation réglementaire demeure nécessaire afin de confirmer la classification du changement.

Article consultant – Expertise Matters

Lorsqu'un site de fabrication est remplacé ou qu'une étape du procédé est transférée vers une nouvelle installation, les autorités exigent généralement une démonstration robuste que le produit obtenu reste comparable à celui fabriqué initialement.

Cette démonstration repose généralement sur plusieurs éléments :

- la fabrication de lots de validation sur le nouveau site ;
- la démonstration de la maîtrise du procédé dans son nouvel environnement.
- des études de stabilité ;
- la comparaison des spécifications et des méthodes analytiques et des caractéristiques qualité critiques;

L'objectif est de garantir que le changement de site n'a aucun impact sur la qualité du médicament et donc sur sa sécurité ou son efficacité.

Une complexité qui dépasse le seul procédé de fabrication

La complexité d'un transfert ne se limite pas au déplacement d'une ligne de production.

Aujourd'hui, les chaînes de fabrication sont de plus en plus fragmentées. Un même produit peut être fabriqué sur plusieurs sites spécialisés, chacun réalisant une étape spécifique du procédé : fabrication du principe actif, préparation du vrac, stérilisation, remplissage, contrôle qualité, conditionnement primaire ou conditionnement secondaire.

Dans ce contexte, même un changement apparemment limité (comme le transfert d'une activité de conditionnement ou la modification d'un article de conditionnement — peut avoir des conséquences réglementaires significatives sur l'ensemble du dossier CMC (Chimie, Fabrication et Contrôle).

Au-delà de cette fragmentation technique, la complexité est également renforcée par la structure même du réseau industriel dans lequel s'inscrit le transfert.

Le statut des sites impliqués devient un facteur structurant de la gestion du risque réglementaire. Un transfert intra-groupe, opéré dans un système qualité harmonisé, ne présente pas le même niveau de complexité qu'une externalisation vers un façonnier indépendant.

De même, la localisation géographique des opérations peut influencer les exigences réglementaires et opérationnelles. L'intégration d'un site situé dans l'Union européenne, soumis à un cadre réglementaire harmonisé, ne soulève pas les mêmes enjeux qu'un transfert vers un site hors UE, où les autorités peuvent attendre des éléments supplémentaires de démonstration, notamment en matière de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) de maturité du système qualité et de contrôle des interfaces industrielles.

Dans ce contexte, la multiplication des sites et des intervenants accroît mécaniquement les interfaces qualité, les flux documentaires et les risques de divergence entre les différentes

Article consultant – Expertise Matters

étapes du cycle de fabrication. Le transfert de site devient alors un exercice de cohérence globale du système industriel, au-delà de la seule exécution technique du procédé.

Complément important : au-delà de la comparabilité CMC

Même lorsque la comparabilité du produit est démontrée dans le cadre d'une variation ou d'un transfert de site, certains changements peuvent entraîner des impacts réglementaires complémentaires.

C'est notamment le cas des évolutions liées au conditionnement, aux articles de conditionnement ou à des évolutions du référentiel réglementaire depuis l'enregistrement initial du produit.

Ces situations peuvent nécessiter une mise en conformité du dossier d'autorisation de mise sur le marché, indépendamment des résultats de comparabilité CMC.

Dans certains cas, ces évolutions peuvent également conduire à une revue de l'information produit (Résumé des Caractéristiques du Produit) , lorsque des éléments approuvés du dossier sont directement concernés par le changement ou doivent être alignés avec les données CMC.

Ainsi, un transfert de site ne se limite pas à un exercice CMC : il peut impliquer une revue plus large de la conformité réglementaire du dossier et de l'information produit.

La coordination, véritable facteur clé de réussite

Au-delà des aspects purement techniques, un transfert de site est avant tout un projet transversal qui mobilise de nombreuses fonctions : développement pharmaceutique, production, qualité, contrôle qualité, supply chain et affaires réglementaires.

La multiplication des sites et des intervenants accroît les interfaces, les flux documentaires et les échanges de données. La réussite du projet dépend alors autant de la qualité de la démonstration scientifique que de la capacité à coordonner efficacement les différents acteurs, à sécuriser les données générées tout au long du projet et à maintenir une vision cohérente du dossier réglementaire.

Dans ce contexte, les équipes réglementaires jouent un rôle central pour assurer l'alignement entre les contraintes techniques, les exigences des autorités de santé et les objectifs industriels.

Le cas particulier des produits stériles

Les transferts impliquant des produits stériles présentent des défis spécifiques qui vont bien au-delà de la simple démonstration de comparabilité du produit.

Sur le plan GMP, Les autorités accordent une attention particulière aux procédés de stérilisation, aux opérations aseptiques, à la qualification des salles propres, à la

Article consultant – Expertise Matters

surveillance environnementale et de l'ensemble des mesures garantissant l'assurance de stérilité. Un changement de site peut nécessiter la requalification de nombreuses activités critiques ainsi que la génération de données complémentaires démontrant la robustesse du procédé dans son nouvel environnement.

À ces enjeux techniques s'ajoutent des contraintes réglementaires spécifiques. Dans de nombreux pays, l'ajout d'un nouveau site de fabrication ne peut être envisagé sans que celui-ci dispose préalablement des autorisations GMP requises. Selon les régions, cela peut impliquer une inspection préalable des autorités ou la reconnaissance d'un certificat GMP avant même le dépôt ou l'approbation de la variation.

Le calendrier du projet dépend alors autant de la préparation du dossier CMC que de la capacité du site à obtenir les autorisations nécessaires.

Lorsque plusieurs sites interviennent dans la fabrication d'un produit stérile — production du vrac, stérilisation, remplissage aseptique, contrôle qualité ou conditionnement — la gestion des interfaces devient particulièrement critique. Chaque étape supplémentaire accroît les exigences de coordination, de traçabilité et de maîtrise des risques tout au long de la chaîne de fabrication.

Le rôle central des affaires réglementaires

Dans un projet de transfert, les affaires réglementaires interviennent bien au-delà de la préparation des dossiers de variation.

Leur rôle consiste notamment à :

- identifier les exigences applicables dans chaque région ;
- évaluer la classification réglementaire du changement ;
- anticiper les données nécessaires à la démonstration de comparabilité ;
- définir la stratégie de dépôt ;
- coordonner les contributions des équipes techniques, qualité et industrielles ;
- anticiper les contraintes de temps ou documentaires liées aux autorisations GMP et à l'enregistrement des nouveaux sites.

Cette vision transverse permet d'aligner les contraintes réglementaires avec les objectifs opérationnels du projet et d'éviter des retards liés à des exigences identifiées trop tardivement.

Dans un contexte international, où les délais d'approbation et les attentes des autorités peuvent varier significativement d'un marché à l'autre, cette anticipation devient un facteur déterminant.

Article consultant – Expertise Matters

Les facteurs de succèsL'expérience montre que plusieurs éléments contribuent directement au succès d'un transfert de site.

L'anticipation des exigences réglementaires dès les premières phases du projet permet de construire une stratégie adaptée et de limiter les risques de génération de données complémentaires.

La gouvernance claire, une communication régulière entre les différentes fonctions et une coordination efficaces des interfaces constituent des éléments déterminants.

Enfin, la capacité à structurer, tracer et consolider les données tout au long du projet est devenue un véritable levier de performance et de conformité.

Conclusion

Les transferts de sites de fabrication figurent parmi les projets les plus exigeants du cycle de vie d'un médicament. Leur niveau de complexité varie selon la nature du changement, le produit concerné, l'organisation industrielle et les exigences propres à chaque marché.

Au-delà de la démonstration de comparabilité, leur réussite repose sur une préparation rigoureuse, une stratégie réglementaire adaptée et une coordination efficace entre l'ensemble des parties prenantes.

Dans un contexte de fabrication toujours plus internationalisée et multi-sites, les affaires réglementaires jouent un rôle essentiel pour sécuriser ces projets, anticiper les attentes des autorités de santé et garantir la continuité de mise à disposition des médicaments.