

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

ANNEE : 2015

THESE N° 2015 / TOU3 / 2060

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

GHOUT Takfarinas

**MAITRISE DE LA LIBERATION PHARMACEUTIQUE DES
LOTS DE PRODUCTION INDUSTRIELLE**

Vendredi 3 juillet 2015

Directeur de thèse : Madame ARELANO Cécile

JURY

Président : Madame ARELLANO Cécile
1er assesseur : Madame GRILLON Caroline
2ème assesseur : Madame CAZALBOU Sophie

REMERCIEMENTS

Je tiens, tout d'abord, à remercier ma directrice de thèse : Cécile ARELLANO, je suis honoré que vous ayez accepté de me superviser pour ce travail. Je vous remercie d'avoir accepté ce sujet. Je vous suis profondément reconnaissant de m'avoir guidé, conseillé et suivi tout au long de ce projet.

Je remercie également les autres membres du jury d'avoir accepté de bien vouloir me consacrer du temps pour juger mon travail et évaluer ma thèse, merci pour vos conseils et pour avoir participé activement à ma formation de pharmacien industriel.

Je tiens aussi à remercier Caroline GRILLON (Responsable Assurance Qualité Produit unité pâteux) et Myriam LORY (responsable Assurance Qualité système) chez Sanofi Winthrop Amilly, pour leur soutien et leurs conseils qui m'ont permis de découvrir et de mieux comprendre le monde pratique de l'industrie pharmaceutique en générale et le domaine de la qualité dans sa globalité. J'ai beaucoup apprécié leur disponibilité et leur implication.

Mes remerciements vont aussi à toutes les personnes avec qui j'ai eu la chance de collaborer et qui ont su m'accorder du temps et surtout bien m'orienter dans mes recherches tout au long de ce travail.

J'adresse également mes remerciements à l'équipe pédagogique de la faculté de pharmacie de Toulouse, pour m'avoir donné la possibilité de réaliser mon équivalence de docteur en pharmacie option industrie au sein de leur établissement.

Enfin, mes remerciements s'adressent tout particulièrement à mes parents et à toute ma famille. Vous m'avez toujours apporté tout votre amour et tout votre soutien à chaque instant de la vie.

Takfarinas

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	8
PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LE MEDICAMENT, L'INDUSTRIE, LA QUALITE ET LE ROLE DU PHARMACIEN INDUSTRIEL.....	10
1. LE MÉDICAMENT.....	11
1.1 DÉFINITION D'UN MÉDICAMENT	11
1.2 LES ACTEURS DU MÉDICAMENT.....	12
1.3 LE CIRCUIT DU MÉDICAMENT EN FRANCE	14
1.4 LE DÉVELOPPEMENT DU MÉDICAMENT	15
1.5 CONTEXTE RÉGLEMENTAIRE ET ENREGISTREMENT (AMM ET ATU)	17
2. INDUSTRIE DU MÉDICAMENT	19
2.1 INDUSTRIALISATION ET MODÈLE ÉCONOMIQUE	19
2.2 ORGANISATION D'UN LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE.....	19
2.3 LE SECTEUR PRODUCTION DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE :	20
2.3.1 <i>La production du médicament, c'est quoi ?</i>	20
2.3.2 <i>La démarche de qualification dans la validation de procédés</i>	21
3. LA QUALITÉ : GESTION DE LA QUALITÉ SUR UN SITE DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE	23
3.1 DU CONTRÔLE À L'ASSURANCE DE LA QUALITÉ	23
3.2 LE SYSTÈME DE MANAGEMENT DE LA QUALITÉ (SMQ) : LA QUALITÉ NORMALISÉE	25
3.2.1 <i>Huit principes de management de la qualité</i>	25
3.2.2 <i>Les normes ISO 9000 : de 1987 à 2008</i>	27
3.2.3 <i>Le Système Documentaire dans le SMQ</i>	28
3.2.4 <i>International Conference On Harmonization (ICH)</i>	29
3.2.5 <i>Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)</i>	30
3.3 PROCESSUS DE GESTION D'UNE DÉVIATION	31
3.3.1 <i>Mener l'investigation et identifier la cause racine</i>	32
3.3.2 <i>Gestion informatique des déviations</i>	33
3.3.3 <i>Cas particulier : suivant les secteurs</i>	34
3.3.4 <i>Analyse de risque et cotation de la déviation</i>	34
3.3.5 <i>Exemples de déviation qualité</i>	35
3.3.6 <i>Mise en place d'un plan d'action</i>	36
3.3.7 <i>Evaluation et mesure d'efficacité</i>	37
3.4 QUALITÉ, LEAN, PERFORMANCE ET AMÉLIORATION CONTINUE.....	37
3.4.1 <i>Les outils d'amélioration</i>	38
3.4.2 <i>Les outils du « Lean manufacturing »</i>	43
3.4.3 <i>Les outils du « 6 sigma »</i>	48
3.4.4 <i>Indicateurs qualité et tableau de bord</i>	52
4. PHARMACIEN INDUSTRIEL : RÔLE ET RESPONSABILITÉ DU PHARMACIEN DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE.....	55
4.1 PHARMACIENS ET RESPONSABILITÉ PHARMACEUTIQUE	55
4.1.1 <i>Pharmacien responsable – pharmacien(s) responsable(s) intérimaire(s)</i>	56
4.1.2 <i>Pharmaciens adjoints ou pharmaciens assistants</i>	56
4.1.3 <i>Pharmaciens délégués – pharmacien(s) délégué(s) remplaçant(s)</i>	57
4.2 LA DÉLÉGATION PHARMACEUTIQUE	57
DEUXIEME PARTIE : MAITRISE DE LA LIBERATION DES LOTS DE PRODUCTION INDUSTRIELLE	59

1. NOTION DE LOT PHARMACEUTIQUE	60
2. DOSSIER DE LOT	60
2.1 DEFINITION	60
2.2 DOSSIER DE FABRICATION DU LOT	61
2.3 DOSSIER DE CONDITIONNEMENT DU LOT	62
2.4 POURQUOI LE DOSSIER DE LOT ?	63
2.5 QUE DOIT-ON Y TROUVER ? CONTENU DU DOSSIER DE LOT	64
2.5.1 Page de garde	64
2.5.2 Corps du dossier où les informations sont apposées.....	65
2.5.3 Ordre de fabrication	65
2.5.4 Opérations de conditionnement.....	65
2.5.5 Vide de ligne.....	66
2.5.6 Fiche de Réconciliation.....	66
2.5.7 Fiche de Rendement	67
2.5.8 Bulletin de contrôle (matières premières, articles de conditionnement et produits finis).....	67
2.5.9 Autres documents à joindre au dossier de lot	68
2.6 METTRE EN PLACE UN DOSSIER DE LOT (FORMAT D'UN DOSSIER TYPE).....	68
2.7 REMPLISSAGE, SUIVI, CORRECTION, MODIFICATION ET VERIFICATION.....	76
3. LA LIBERATION PHARMACEUTIQUE.....	79
3.1 DEFINITION	79
3.2 LE PROCESSUS GENERAL DE LIBERATION.....	80
3.2.1 Le flux des dossiers	80
3.2.2 Les interférences dans le flux	81
3.3 ORGANISATION PRATIQUE	83
3.3.1 Etapes de la revue des dossiers de lot	83
3.3.2 Examen des résultats de contrôle analytique.....	84
3.3.3 Prise de décision sur le statut du produit	85
3.3.4 Certificats de conformité.....	86
3.3.5 Archivage des dossiers de lot	87
4. AMELIORER LE CIRCUIT DE VERIFICATION ET D'APPROBATION	87
4.1 OPTIMISER LES DELAIS DE TRAITEMENT DES DOSSIERS.....	87
4.2 SECURISER LE CIRCUIT DE VERIFICATION A TOUS LES NIVEAUX	89
4.3 MAITRISE DES SPECIFICATIONS EN VIGUEUR ET DE L'IMPACT DES DEVIATIONS	91
5. RAPPEL DE LOT	92
TROISIEME PARTIE : LIBERATION PARAMETRIQUE ET ELECTRONIQUE.....	94
1. LIBERATION PARAMETRIQUE.....	95
1.1 PRINCIPE.....	95
1.2 LA LIBERATION PARAMETRIQUE ET LA GESTION DE LA QUALITE	95
1.3 DEMARCHE VERS UNE LIBERATION PARAMETRIQUE	96
1.4 LIBERATION PARAMETRIQUE APPLICABLE AUX PRODUITS STERILES.....	98
1.5 ÉLIMINATION DU TEST DE STERILITE	99
1.6 REDUCTION OU ELIMINATION D'AUTRES TESTS DE ROUTINE SUR LE PRODUIT FINI	99
1.7 DISPOSITIONS RELATIVES A LA LIBERATION PARAMETRIQUE DES PRODUITS STERILES.....	100
1.7.1 Personnel.....	100
1.7.2 Contrôle du produit	101
1.7.3 La gestion des flux.....	101
1.7.4 Auto-inspection	102
1.7.5 Acceptation des résultats de l'assurance de la stérilité.....	103
2. LIBERATION ELECTRONIQUE	104
2.1 PRINCIPE.....	104
2.2 LOGICIELS INFORMATIQUES DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE.....	105

2.2.1	<i>C'est quoi les GAMPs ?</i>	105
2.2.2	<i>Rapprochement des industries pharmaceutiques des développeurs de systèmes</i>	106
2.2.3	<i>Evaluation des risques et sécurité du patient</i>	109
2.2.4	<i>Le MES (Manufacturing Execution System)</i>	110
2.2.5	<i>Exemple de systèmes d'information utilisés en industrie pharmaceutique</i>	110
2.3	DOSSIER DE LOT ELECTRONIQUE (DLE)	113
CONCLUSION		119
BIBLIOGRAPHIE		121
ANNEXES		123

Abréviations

Principales abréviations utilisées (la liste n'est pas exhaustive) :

- AC : Article de Conditionnement
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- AMDEC : Analyse de Modes de Défaillance et Critique
- AQ : Assurance Qualité
- BPCS : Business Planning and Control System
- BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
- CAPA : Corrective And Preventive Action
- EMA : European Medicine Agency
- FDA : Food and Drug Administration
- FPQ : First Pass Quality
- GAMP : Good Automated Manufacturing Practice
- GED : Gestion Electronique des Documents
- GMP : Good Manufacturing Practices
- GPAO : Gestion de Production Assistée par Ordinateur
- GQA : Global Quality Assessment
- GQMP : Global Quality Management Policy
- ICH : International Conference of Harmonization
- ISO : International Standard Organization
- LIMS : Laboratory Inventory Management System
- MES : Manufacturing Execution System
- MO : Mode Opérateur
- MP : Matière Première
- NQA : Niveau de Qualité Acceptable
- OF : Ordre de Fabrication
- PF : Produit Fini
- PSO : Produit Semi-Ouvré
- QMS : Quality Management System
- RHS : Résultats Hors Spécification
- SAP : Systems, Applications and Products for data processing

Liste des figures

Figure 1 : Circuit administratif du médicament

Figure 2 : Les trois grands domaines d'activité d'une industrie pharmaceutique

Figure 3 : les opérations de production

Figure 4 : Les deux grandes étapes de production d'un médicament

Figure 5 : Schéma du processus de gestion d'une déviation

Figure 6 : PDCA ou roue de Deming, en 5 étapes

Figure 7 : Exemple de QQQCCP pour décrire une problématique

Figure 8 : Schéma d'un diagramme d'Ishikawa

Figure 9 : Exemple de support de la technique des « 5 pourquoi »

Figure 10 : Méthodologie de résolution de problème

Figure 11 : Schématisation d'une carte de contrôle

Figure 12 : Schéma représentatif d'un process 6 σ sigma

Figure 13 : Schématisation de la notion de capabilité

Figure 14 : Représentation schématique du processus de vide de ligne

Figure 15 : Exemple de liste des documents à joindre en fin de dossier de lot

Figure 16 : Première page de signature

Figure 17 : Exemple de traçabilité de vérification avant démarrage

Figure 18 : Récapitulatif de la préparation du dossier avant le début de lot

Figure 19 : Contrôle des codes à barres et de la sécurité des machines

Figure 20 : Modèle de conditionnement pour faciliter le contrôle

Figure 21 : Bilan quantitatif des palettes produites

Figure 22 : Bilan des pesées et réconciliation

Figure 23 : Remplissage, suivi et vérification du dossier de lot

Figure 24 : Flux des dossiers après production

Figure 25 : Exemple de check-list de vérification du dossier de lot

Figure 26 : Les différents statuts du lot avant libération

Figure 27 : Rapprochement des entreprises pharmaceutiques et des fournisseurs de systèmes

Figure 28 : Exemple de Systèmes informatiques utilisés dans certains domaines de l'industrie pharmaceutique

INTRODUCTION

Le médicament est une substance administrée à l'homme ou à l'animal en vue de corriger ou modifier une ou plusieurs de ses fonctions organiques. Il présente des effets thérapeutiques (préventifs ou curatifs) et parfois des effets toxiques. Cette toxicité peut provenir d'interactions médicamenteuses, de mésusages mais aussi d'une mauvaise qualité du médicament.

L'objectif de la qualité d'un produit de santé est alors de garantir une efficacité et une sécurité suffisante pour le patient. Pour répondre à cette attente primordiale, fer de lance des autorités compétentes dans l'établissement de leurs exigences, les industries pharmaceutiques ont su s'adapter à différentes évolutions avec des élévations vers le haut des niveaux de qualité requis, et passage des systèmes de contrôle de la qualité, à l'assurance de la qualité, et aujourd'hui à la maîtrise des risques. Seul un système d'assurance de la qualité intégrant l'analyse des risques, la maîtrise de tous les paramètres et une traçabilité totale des opérations via un dossier de lot bien maîtrisé, peut aujourd'hui autoriser la libération d'un produit sur le marché.

Dans cette perspective de rigueur croissante et dans un souci de fournir des produits de plus en plus purs, tout risque d'écart doit être connu, reconnu et maîtrisé. La maîtrise de la libération occupe une position clé dans la lutte contre les risques de déviation. Elle est, par conséquence, garante de la qualité du produit fabriqué.

Il est primordial pour tous les sites de production pharmaceutique, d'optimiser leurs propres circuits de libération de lots pharmaceutiques, et ceci aussi bien au niveau de la conception des dossiers de lot que dans leur application. Tout circuit non maîtrisé entraîne inévitablement une augmentation de la charge de travail et un retard dans la libération.

Se pose, de facto, le comment de la conception d'un circuit de libération de manière rationnelle, permettant, non seulement, de maîtriser la charge de travail, mais également de mieux connaître les étapes de production et d'anticiper les éventuels écarts pouvant subvenir.

De plus, comme toute autre processus qualité, le circuit de libération, qu'il concerne les matières premières, les articles de conditionnement ou les produits finis, doit faire l'objet d'un consensus commun et partagé, dans le cadre d'une politique d'amélioration continue et globalisée.

La question est de savoir quelle est alors la meilleure façon d'approcher un processus de libération optimisé et, complémentairement, quels sont les points critiques à considérer afin d'aboutir à sa réussite pour ainsi accroître la sécurité du produit ?

La finalité alors de ce travail est de tenter de répondre à ces interrogations et d'essayer de proposer une stratégie globale, applicable dans des sites de production pharmaceutique. Cette stratégie devra être basée sur les contraintes de la charge de travail et la compréhension du circuit de libération, afin d'appréhender dans les meilleures conditions possibles, la mise en place d'une organisation agile, efficace et maîtrisée.

Cette thèse comportera trois parties : dans la première, j'exposerai un bref aperçu du domaine de la qualité et du rôle du pharmacien industriel dans les établissements pharmaceutiques ; dans la deuxième, je détaillerai le processus de maîtrise de la libération des lots de production industrielle.

Enfin, dans la troisième, je traiterai de l'originalité de la libération paramétrique et de l'actualité de la libération électronique.

**PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LE
MEDICAMENT, L'INDUSTRIE, LA QUALITE ET LE ROLE DU
PHARMACIEN INDUSTRIEL**

Cette section permet de retracer les grandes lignes de ce sujet, notamment le médicament et son industrialisation, la qualité et le rôle du pharmacien industriel.

Cette description volontairement généraliste sera la base de la partie suivante qui est davantage centrée sur la maîtrise du processus de libération des lots pharmaceutiques.

1. **LE MÉDICAMENT** [1]

1.1 **Définition d'un médicament**

Le médicament possède une définition très précise commune à l'ensemble des pays de l'Union Européenne ; elle est donc primordiale car elle détermine une grande partie des règles qui s'appliquent au médicament en Europe, notamment en termes de réglementation et d'autorisation de Mise sur le Marché, formalisée par le dossier d'AMM.

Le médicament est défini, par l'article L.5111-1 du code de la Santé publique, comme étant :
« toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. »

Les composants du médicament sont généralement divisés en deux catégories :

- Principe actif : une substance qui peut être d'origine naturelle ou synthétique mais qui est distinguée par un mécanisme d'action curatif ou préventif bien précis dans l'organisme,
- excipients : des substances qui peuvent avoir également des origines différentes, tant naturelles que synthétiques. Elles ont pour but, rendre plus facile l'utilisation du médicament et leur particularité c'est qu'elles ne doivent pas posséder d'effet curatif ou préventif sur l'organisme.

Selon leur mode de production, Les médicaments peuvent se présenter sous différentes classifications, notamment :

- Les médicaments fabriqués en grande quantité, par les industries pharmaceutiques, et possédant une autorisation de mise sur le marché (AMM) sont dénommés

spécialités pharmaceutiques. Chaque spécialité a un nom de marque et une dénomination commune internationale (DCI) propre à chaque principe actif ;

- Par contre les médicaments préparés dans les officines de ville ou les hôpitaux sont appelés préparations magistrales, officinales ou hospitalières. Ces préparations sont réalisées suite à une prescription spécifique pour un ou plusieurs patients.

Suivant la destination et l'usage principal de ces spécialités et préparations, les fabricants ou préparateurs peuvent les présenter sous diverses formes pharmaceutiques : solides (comprimés, gélules ...), pâteux (pommades, crèmes ...) ou liquides (solution buvables ou injectables ...)

Le médicament doit être administré dans des conditions les plus optimales d'utilisation, à cet effet, des étiquetages adaptés et des notices d'information doivent lui être toujours associées.

1.2 Les acteurs du médicament

Le médicament est un produit très réglementé, sa fabrication et sa commercialisation sont soumises à des contrôles et à des autorisations émanant des autorités compétentes à l'échelle nationale et/ou européenne. En France, nous pouvons citer l'exemple de l'ANSM et en Europe, le rôle est assuré par l'EMA.

Par contre sa prise en charge diffère d'un pays à un autre en fonction de son système social et de sa politique en matière de santé. En effet, cela fait intervenir d'autres acteurs sur le plan national, tels l'HAS, le CEPS, l'UNCAM et les ministères chargés de la santé et de la sécurité sociale, toutes ces instances ont donc le rôle d'évaluer les bénéfices du médicament pour le patient et ainsi décider de son remboursement ou pas.

➤ L'agence européenne du médicament (EMA)

L'EMA est une autorité compétente de santé en charge de l'évaluation du médicament à usage humain sur le territoire européen. Basée à Londres, elle gère, via le Comité des médicaments à usage humain (CHMP), toutes les procédures européennes centralisées relatives aux demandes d'autorisation de mise sur le marché. Sa responsabilité première est de protéger et d'améliorer la santé publique en Europe.

➤ L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

L'ANSM est l'équivalent de L'EMA en France, créée en 2011 par la loi du 29 décembre relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé. Elle a repris les missions, l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé) au premier mai 2012.

L'ANSM possède deux organes délibérants : un Conseil d'Administration et un Conseil Scientifique, des moyens de d'intervention et de contrôle importants, des pouvoirs administratifs (délivre des AMM et des autorisations d'ouverture d'établissement ...), des pouvoirs de police sanitaire élargies (peut suspendre ou interdire une activité ou un produit, peut ordonner le retrait du marché d'un produit suspect ... etc

L'ANSM présente également des pouvoirs d'inspection et de surveillance renforcés avant et après commercialisation.

➤ **Les ministères chargés de la Santé et de la Sécurité sociale**

C'est une autorité compétente dont le rôle est de rassembler toutes les données nécessaires à la prise d'une décision finale sur l'inscription ou pas d'un médicament sur la liste des remboursés.

➤ **La Haute autorité de santé (HAS)**

L'HAS est une autorité indépendante créée en 2004 par la loi du 13 août relative à l'Assurance maladie dans un objectif précis qui était celui de renforcer la qualité des soins. Sa mission générale est donc de participer à la régulation du système de santé par l'amélioration de la qualité en santé.

Dans cette perspective, elle évalue d'un point de vue médical et économique, les actes, les prestations, les technologies de santé et les produits en vue de leur remboursement.

➤ **La Commission de transparence de la HAS**

Après obtention de l'AMM, si le laboratoire pharmaceutique souhaite également inscrire son médicament sur la liste des médicaments remboursables, ce médicament devrait passer obligatoirement en évaluation par cette commission de transparence. Cette dernière donne son avis sur la prise en charge des médicaments par la Sécurité sociale et/ou pour leur utilisation à l'hôpital. Elle joue un rôle prépondérant dans la promotion du bon usage du

médicament par la publication d'une information scientifique indépendante sur les médicaments et leur place dans l'arsenal thérapeutique.

➤ **Le Comité économique des produits de santé (CEPS)**

Le CEPS participe à la conception de la politique économique du médicament. C'est une instance interministérielle mise en place en 2005, elle est sous l'autorité conjointe des ministères chargés de la Santé, de la Sécurité sociale et de l'Economie. Elle fixe les prix des médicaments pris en charge obligatoirement par l'Assurance maladie.

➤ **L'Union nationale des caisses de l'assurance maladie (UNCAM)**

L'UNCAM est une instance qui a été créée au même temps que l'HAS par la loi de réforme de l'Assurance Maladie d'août 2004. Elle a pour rôle la définition du champ des prestations admises au remboursement et la fixation du taux de prise en charge des soins.

➤ **Les industriels du médicament**

Ils développent, fabriquent et commercialisent les spécialités pharmaceutiques. Ils ont la responsabilité du dossier d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché).

➤ Sans oublié, **les professionnels de santé**

Médecins et pharmaciens qui ont la responsabilité de prescription et de dispensation.

1.3 **Le circuit du médicament en France**

Le médicament obéit à une réglementation exigeante et suit un circuit de fabrication et de mise à disposition des professionnels et des patients très encadré et strictement surveillé.

Les spécialités pharmaceutiques doivent avoir une AMM délivrée par les autorités compétentes avant leurs mises sur le marché. Une fois commercialisés, ils sont soumis à une réévaluation régulière des bénéfices et des risques tenant compte notamment des nouvelles données d'efficacité, de tolérance et d'avènement de nouvelles thérapeutiques.

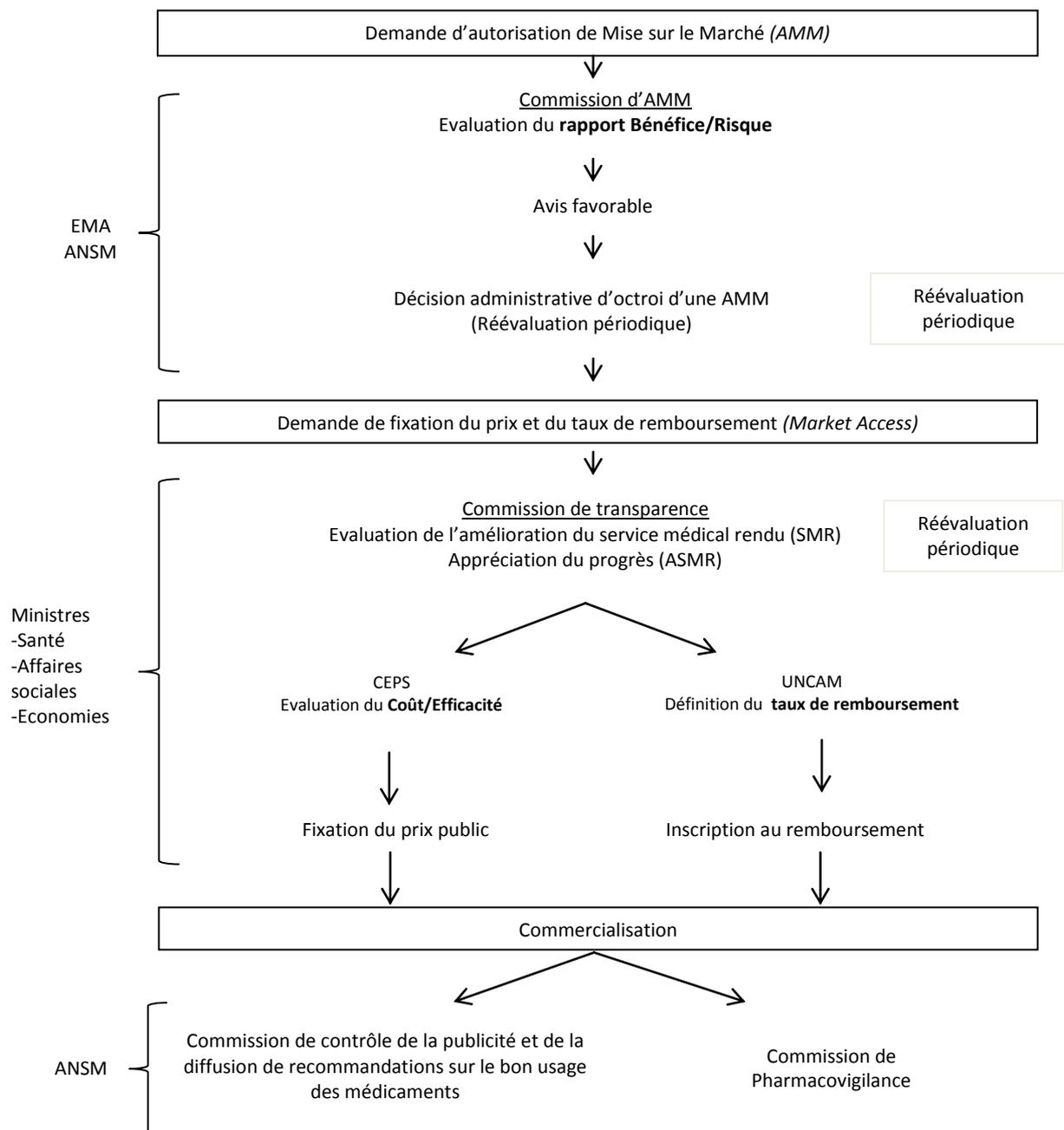


Figure 1 : Circuit administratif du médicament

1.4 Le développement du médicament

Une dizaine à une quinzaine d'années s'écoulent en général, entre la validation d'une molécule potentielle et la commercialisation d'un nouveau médicament.

Dès la mise en évidence d'une nouvelle cible thérapeutique, et d'un mécanisme associé à l'origine de la survenue d'une maladie, des centaines de molécules susceptibles de présenter un intérêt thérapeutique sont sélectionnées.

Certaines sont retenues en phase dite préclinique et sont testées en laboratoire sur des animaux afin d'évaluer leurs principaux effets et leur toxicité.

Après ces études sur les animaux, viennent par la suite les phases d'essais cliniques impliquant la participation de personnes volontaires saines et malades.

➤ **Les essais cliniques**

Les essais cliniques ne peuvent être réalisés sans un avis favorable du C.P.P. (Comité de protection des personnes) et d'une autorisation de l'ANSM.

- Le C.P.P. est responsable de vérifier l'aspect éthique de l'essai, revoit, entre autres, les consentements éclairés et la qualité de l'information prodiguée aux volontaires.
- L'ANSM se charge de vérifier la sécurité d'emploi du médicament.

Les essais cliniques se déroulent en quatre phases successives :

- Etude de phase I : durant cette, on administre pour la première fois le produit à l'homme, on ne cherche pas les effets thérapeutiques mais on cherche comment l'espèce humaine réagit à l'administration de la molécule. Ceci permettra de mettre en évidence un profil cinétique et une analyse toxicologique sur un petit nombre de volontaires sains ;
- Etude de phase II : Dans la phase II, on quitte les volontaires sains pour aller chez des malades. Les doses pour les volontaires malades doivent être inférieures à la dose maximale tolérée chez le volontaire sain. La variation de dose permet de rechercher la plus petite dose efficace et de détecter également d'éventuels effets secondaires.
- Etude de phase III : C'est une phase de comparaison, soit par rapport à un placebo pour confirmer l'efficacité du principe actif, soit par rapport au traitement existant sur le marché pour déterminer la place du nouveau principe actif dans sa famille thérapeutique. On recherche donc le gain thérapeutique de la nouvelle molécule, qui n'est pas forcément une augmentation de l'efficacité mais peut être une efficacité égale avec moins d'effets indésirables. C'est rarement une efficacité inférieure. L'étude est réalisée sur un plus grand nombre de patients (2000-3000) et peut durer plusieurs années pour permettre d'identifier les risques potentiels d'effets indésirables rares.

Durant cette phase, se déroulent également des essais relatifs au développement industriel et au mode d'administration et de conditionnement (comprimés, sirops, gélules, ...).

- Etude de phase IV : elles se déroulent en post AMM, après les phases I, II et III et après la commercialisation du médicament. Cette phase est également nommée phase de pharmacovigilance, c'est une phase essentielle car elle permet de récolter des données sur la tolérance et les effets indésirables du médicament dans les conditions réelles d'utilisation et pour un plus grand nombre de patients.

1.5 Contexte réglementaire et enregistrement (AMM et ATU)

➤ Autorisation de mise sur le marché (AMM)

L'AMM est demandée auprès des autorités compétentes par une entreprise pharmaceutique, pour commercialiser sa spécialité sur un marché donné. Cette demande est formulée par un dossier sous un format standardisé ; le Common Technical Document (CTD), renfermant des informations sur le cycle de développement, la qualité pharmaceutique, l'efficacité et la sécurité du produit ainsi que ses indications revendiquées. Les informations sur la qualité regroupent toutes les données relatives à l'origine et au mode d'obtention des matières premières rentrant dans la composition du médicament, au procédé de fabrication et à l'évaluation de la stabilité dans le temps de ces matières premières. Elles comprennent également les normes de qualité choisies pour s'assurer d'une qualité constante et optimale, et la description des méthodes de contrôle permettant de les évaluer.

Les informations sur l'efficacité et la sécurité reprises dans l'AMM sont les résultats des études et expériences conduites chez l'animal pour la toxicité et chez l'homme pour l'efficacité, selon des normes internationales et standardisées.

Le rapport Bénéfice/Risque du médicament par rapport à la santé du patient est également évalué et comparé au produit déjà existant sur le marché, Il doit être au moins équivalent.

Quelques définitions de certains documents qui annexent le dossier d'AMM :

- Le RCP (Résumé des caractéristiques du produit) qui précise notamment : la dénomination du médicament, la forme pharmaceutique, la composition qualitative et quantitative, les indications thérapeutiques validées, les précautions d'emploi, les effets indésirables, les contre-indications, ...
- La notice d'utilisation destinée aux usagers, elle regroupe toutes les informations nécessaires aux patients pour l'utilisation du médicament dans des conditions optimales.
- L'étiquetage avec les informations nécessaires pour identifier le médicament sans ambiguïté (nom du médicament et du principe actif, sa forme pharmaceutique, son dosage, ...). D'autres informations doivent également y figurer, notamment les conditions de conservation, la date de péremption, et les pictogrammes de vigilance.

La demande d'AMM peut être réalisée à deux niveaux :

- Soit au niveau européen, et elle délivrée par la CE (Commission Européenne), après évaluation du CHMP et de l'EMA, pour les médicaments relevant obligatoirement ou facultativement de la procédure dite centralisée ;
- Soit au niveau national, dans ce cas-là elle est octroyée par l'ANSM, pour les AMM restreintes au marché français.

L'octroi de l'AMM n'est pas la phase finale du cycle d'évaluation du médicament car son rapport Bénéfice/Risque ne cessera pas d'évoluer tout au long du son cycle de vie.

Pour cette raison, l'efficacité et de la sécurité du médicament est toujours sous surveillance dans les conditions réelles d'utilisation et le rapport Bénéfice/Risque est constamment évalué afin de prendre les mesures nécessaires en cas de problème : une modification de l'AMM, voire une sa suspension ou son retrait ou un renforcement de l'information des professionnels de santé et des patients.

Le rapport Bénéfice/Risque doit rester positif pour qu'un médicament demeure sur le marché.

➤ **Autorisation temporaire d'utilisation (ATU)**

L'ANSM peut délivrer exceptionnellement des ATU pour certaines spécialités ne possédant pas encore d'AMM pour une raison ou une autre. Ces ATU sont généralement destinées à traiter des maladies rares ou graves, en l'absence de traitement adéquat, et lorsque la mise en place du traitement est urgente et indispensable.

2. **INDUSTRIE DU MÉDICAMENT**

[2]

2.1 **Industrialisation et modèle économique**

L'amplification des besoins en terme de santé, étroitement liée au développement économique qu'a connu le monde occidental vers la fin du 20^{ème} siècle, a permis à l'industrie du médicament d'asseoir un énorme progrès et d'accroître leur activité en se basant sur un modèle économique, dit traditionnel, fondé sur les 4 phases classiques à savoir : développement, industrialisation, enregistrement et commercialisation.

Créer et découvrir de nouvelles molécules est donc la colonne de ce modèle économique traditionnel. Les laboratoires pharmaceutiques avaient jusque-là des activités essentiellement fondées sur la conception de médicaments, pour répondre à un mécanisme chimique et biologique, et leur fabrication via un processus industriel en vue de leur commercialisation.

A l'heure qu'il est, Ce concept traditionnel est remis en cause par le changement de l'environnement dans lequel s'inscrivent les activités des industries du médicament. En passant d'un concept traditionnel centré sur le produit, à un concept multi-parties-prenantes, proposant des « solutions intégrées », c'est-à-dire un médicament associé à des services, les industriels peuvent répondre à des besoins plus nombreux et plus complexes, en satisfaisant l'ensemble des parties prenantes à leur environnement : patients, centres payeurs et autorités de santé.

Cependant, ce concept « solution intégrée » touche essentiellement les pays développés. Dans les pays en voie de développement, où l'environnement est encore moins contraignant, le concept traditionnel reste toujours d'actualité et permet aux laboratoires de maintenir ce cap et d'exploiter encore ces réservoirs de croissance importants.

2.2 **Organisation d'un laboratoire pharmaceutique**

Les activités d'une industrie pharmaceutique sont centrées sur trois grands domaines : Recherche & Développement, Production & logistique et vente & Marketing (figure 2).

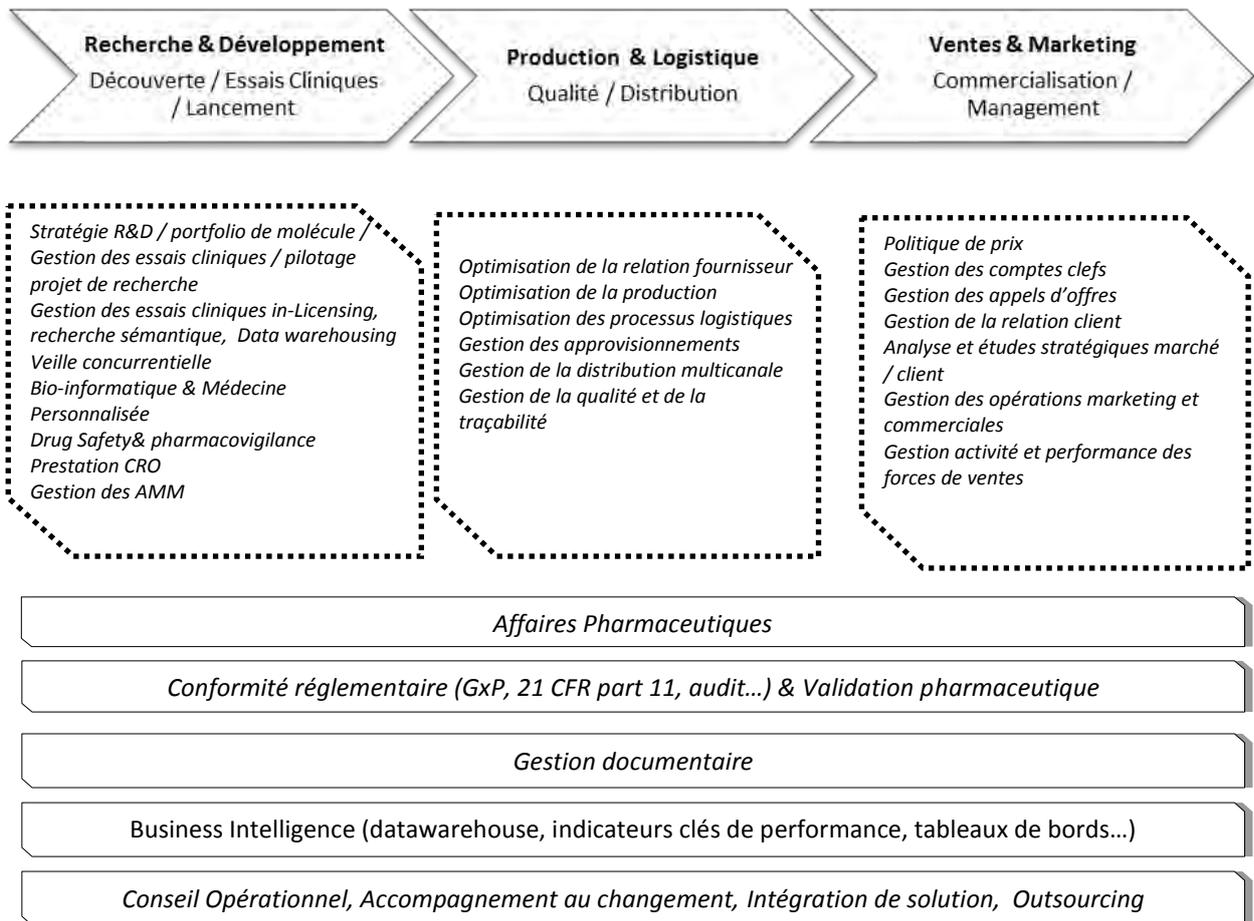


Figure 2 : Les trois grands domaines d'activité d'une industrie pharmaceutique [2]

L'annexe 1 reprend un organigramme type d'une usine pharmaceutique, il permet de visualiser les différents postes et de mieux comprendre l'organisation d'une unité de production de produits Pharmaceutiques.

Dans cette partie, nous allons nous focaliser sur la partie production :

2.3 Le secteur production dans l'industrie pharmaceutique :

2.3.1 La production du médicament, c'est quoi ?

Dans un souci de vulgarisation, la production d'un médicament peut être définie une simple formule représentée dans la figure 3. Dans cette formule nous retrouvons les opérations de fabrication, de conditionnement, de maintenance et de logistique.



Figure 3 : les opérations de production

La production regroupe l'ensemble des opérations de transformation des matières premières en produits finis. Elle répond à des normes de qualité nationales, européennes et internationales très strictes, et garantit le respect de l'hygiène, de l'environnement et de la sécurité.

Tous les établissements fabriquant et commercialisant des produits pharmaceutiques doivent se soumettre aux BPF (bonnes pratiques de fabrication). Ces règles sont destinées à assurer la qualité des médicaments et leur bonne conformité aux normes de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM). Elles concernent les locaux, le matériel de fabrication et les conditions de fabrication à tous les stades.

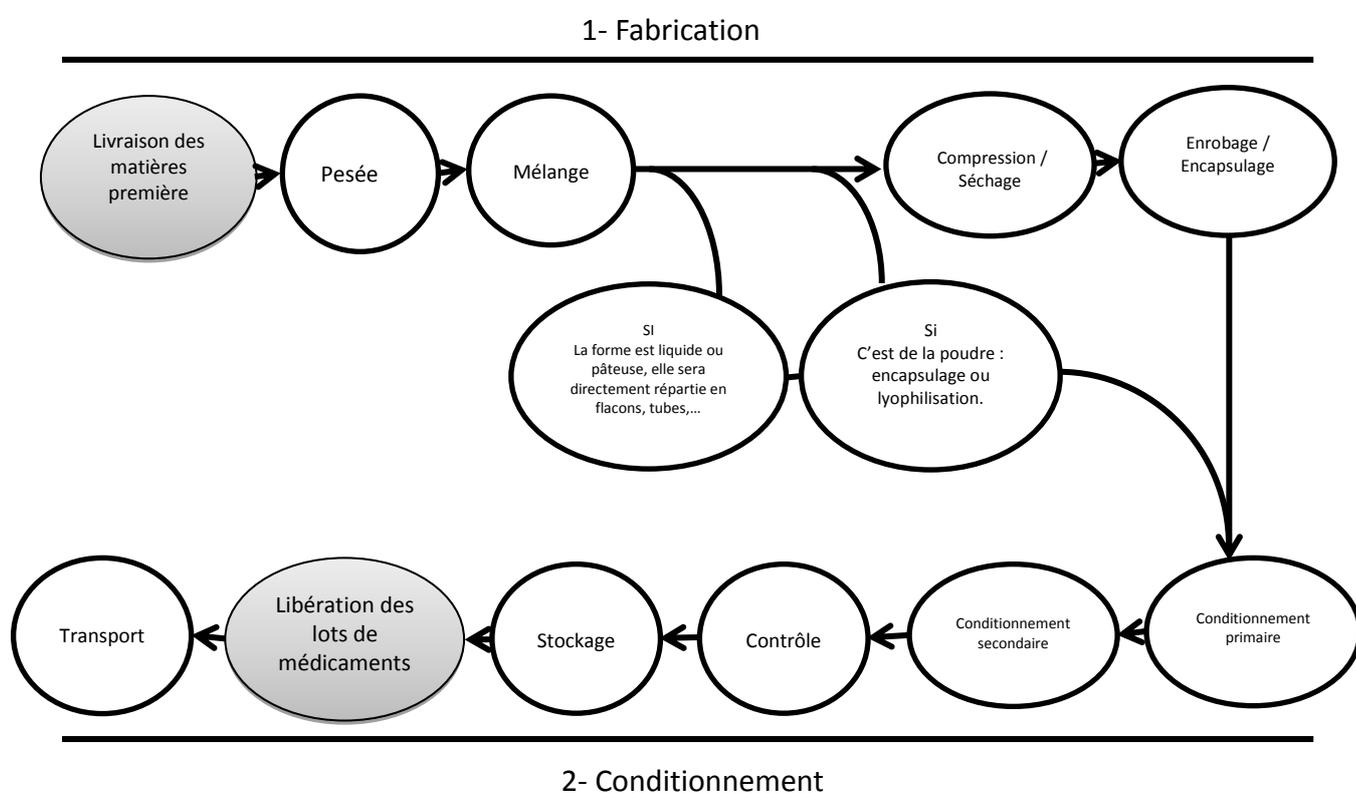


Figure 4 : Les deux grandes étapes industrielles de production d'un médicament

2.3.2 *La démarche de qualification dans la validation de procédés*

Dans le domaine pharmaceutique, le vocabulaire employé a une signification précise :

- On valide une démarche, un procédé, une méthode, une manière de faire.

- On qualifie un équipement, une installation, une ligne de production, un outil de production.

Les deux démarches sont complémentaires et visent à garantir que les opérations de production dans leur ensemble ne permettent pas de libérer un produit ne répondant pas aux critères de qualité, d'efficacité et d'innocuité déposés dans l'AMM.

Le Plan De Validation (PdV ; VMP pour Validation Master Plan) présente et justifie la démarche de qualification qui sera mise en œuvre par la suite. Idéalement, on doit aussi y trouver la matrice de validation qui reprend les besoins et contraintes, et pour chacun(e)s faire correspondre les points des spécifications fonctionnelles et/ou techniques y répondant, le niveau de criticité et l'étape de qualification où il sera testé.

➤ **Les étapes de la qualification (modèle 4Q)**

Qualification de la conception (QC ; DQ pour Design Qualification) : vérification documentée que la conception proposée des installations, systèmes et équipements convient aux usages auxquels ils sont destinés.

Qualification de l'installation (QI ; IQ pour Installation Qualification) : 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.

Qualification opérationnelle (QO ; OQ pour Operational Qualification) : 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.

Qualification des performances (QP ; PQ pour Performance Qualification) : 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.

Pour chaque étape, la démarche de traçabilité est la suivante : **Protocole -> Tests -> Rapport** qui se traduit aussi par l'expression : « **Écrire ce que l'on doit faire ; Faire ce que l'on a écrit ; Écrire ce que l'on a fait** ».

3. LA QUALITÉ : GESTION DE LA QUALITÉ SUR UN SITE DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE

3.1 Du contrôle à l'assurance de la qualité

Pour comprendre et bien appréhender la qualité d'aujourd'hui et de demain, nous ne pouvons pas renoncer à un peu d'histoire, car ce concept a beaucoup évolué au fil du temps. La qualité a toujours préoccupé l'esprit humain, l'homme n'a jamais cessé de se poser la question : comment améliorer la qualité de son environnement ? Ainsi, le concept de la qualité est en perpétuelle évolution. Mais la définition de la qualité telle que nous la connaissons aujourd'hui remonte à la fin du 19^{ème} siècle avec l'avènement de l'ère industrielle contemporaine.

La révolution industrielle a laissé éclore le concept du taylorisme et l'organisation scientifique du travail suite aux travaux de plusieurs penseurs, notamment : **Frederick TAYLOR, Adam SMITH, Henry FORD** et **Charles BABBAGE**, qui étaient considérés par la suite comme les ancêtres du management scientifique moderne. Le taylorisme se caractérisait par un travail à la chaîne ininterrompu, où les ouvriers réalisaient des tâches faciles et répétitives. La qualité se résumant alors aux activités de contrôle et d'inspection qui consistaient à suivre et à vérifier la conformité du produit, à la fin des opérations, par rapport à des données préétablies en vue de combler les écarts et d'apporter les corrections nécessaires sans envisager de démarches correctives ou préventives.

D'autres historiens de la qualité ont relié le mouvement moderne de la qualité aux travaux statistiques de **DEMING** et de **SHEWHART** avec la naissance du Contrôle Statistique des Processus (CSP). Durant la même époque, à compter de 1942, dans le but de remplacer les inspections et les contrôles de tous les produits à la fin de la production, les statisticiens américains produisirent des procédures d'acceptation de lots par plans d'échantillonnage. Ceci, donna naissance au concept du Niveau de Qualité Acceptable (NQA) et du Contrôle Statistique de la Qualité (CSQ). Ainsi, ces deux écoles de maîtrise de la qualité se firent concurrence : le CPS (axé sur la maîtrise des processus) et le CSQ (outil de rationalisation pour l'inspection et le contrôle des produits finis).

Vers les années 1940, le JUSE (Japanese Union of Scientists and Engineers : Union des Scientifiques et Ingénieurs Japonais) a été créé au Japon, pour améliorer la compétitivité des

produits japonais. L'organisme convia un ensemble de spécialistes occidentaux pour enseigner aux industriels japonais de la gestion de la qualité moderne : de Deming en 1950 pour les principes du SPC et du cycle PDCA (Plan-Do-Check-Act), à **JURAN** en 1954 pour la gestion de la qualité, en passant par **FEIGENBAUM** avec le concept du Total Quality Control (TQC), axé sur la maîtrise de la qualité sur tout le processus, de la conception à la commercialisation.

Après cet apprentissage de la qualité occidentale, les japonais se lancèrent dans plus de deux décennies de pratiques et de développement des méthodes modernes de management de la qualité qui aboutirent :

- en 1951, à la planification d'expériences de **TAGUCHI** ;
- en 1952, à la mise en place du concept du juste à temps - Kanban (JIT : Just in Time) ;
- en 1962, au lancement des cercles qualités, avec **K.ISHIKAWA**, le SMED, le PokaYoké et le TPM (Total Productive Maintenance) ;
- entre 1950-1969, à l'implémentation des techniques du système de production de Toyota
- en 1972, au lancement du QFD (Quality Function Deployment = Déploiement de la Fonction Qualité - DFQ)

Devant la concurrence japonaise et l'étendu du triomphe de leurs outils et leurs entreprises, les Etats-Unis ont entamés, vers les années 80, une remise en cause fondamentale de leurs pratiques de management de la qualité. Ils révisèrent alors leur approche et passèrent d'une approche curative, qui consistait à régler les problèmes après leur apparition, à une vision préventive, c'est-à-dire anticiper les problèmes avant leur avènement, c'est ce que nous appelons aujourd'hui de l'assurance qualité.

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

Si nous appliquons ce concept à la fabrication de médicaments, le système d'assurance de la qualité doit pouvoir garantir, entre autre, que le produit fini a été convenablement fabriqué et contrôlé selon les procédures définies, l'autorisation de mise sur le marché et toute autre réglementation portant sur la production, le contrôle et la libération des médicaments, et que cela ait été certifié par une personne qualifiée, à savoir le pharmacien responsable.

3.2 **Le Système de Management de la Qualité (SMQ) : la qualité normalisée**

[3]

Ce chapitre s'intéresse aux exigences normatives en matière de construction et de pilotage d'un système de management de la qualité. Après un bref aperçu de la métamorphose de la notion de la qualité, nous détaillerons les huit principes de management de la qualité, qui structurent les normes ISO 9000 et dont font partie l'approche « système » et le concept d'amélioration continue. Nous ferons également allusion au système documentaire préconisé par ces normes.

3.2.1 *Huit principes de management de la qualité*

Etre à la tête d'une organisation ou d'une entreprise n'est pas une mince affaire, d'autant plus la conduire et la faire fonctionner avec succès nécessite une maîtrise et une méthodologie d'orientation du management claire et transparente.

Les normes ISO 9004 proposent des principes de management de la qualité qui sont en nombre de Huit, dans le but d'aider les organisations à avoir un cap centré sur l'amélioration continue de leurs performances, tout en répondant aux besoins de toutes les parties prenantes (clients, salariés, partenaires, actionnaires, fournisseurs, ...).

Les Huit principes décrits brièvement dans ce chapitre sont issus d'une sélection internationale de bonnes pratiques et de l'expérience d'un grand nombre d'organisations de tailles différentes.

➤ **L'orientation client**

L'existence d'une organisation ne peut se faire qu'au travers de ses clients. Etre « orienté client » n'est plus une obligation mais une nécessité pour la pérennité de l'entreprise. Cette dernière se doit de répondre dans les temps aux besoins de ses clients, voire parfois les anticiper. Ce principe intègre la notion d'écoute du marché et de veille permanente.

➤ **Le leadership de la direction**

Ce qui s'entend par le leadership de la direction est son implication sur le terrain auprès des salariés, créer une ambiance de proximité au plus proche de là où la valeur ajoutée est créée tous les jours. Avoir un comportement exemplaire et irréprochable vis-à-vis de toutes les

parties prenantes de l'organisation. Ce principe se veut également pour une direction engagée et favorable à une amélioration continue du système qualité.

➤ **L'implication du personnel**

Le personnel reste la partie la plus importante d'une organisation, son implication et sa motivation doivent être suivies de près. Le principe de l'implication rejoint celui du leadership, l'un va avec l'autre, car le leadership doit avoir une position très claire avec son personnel. Les objectifs doivent être définis, connus et reconnus par tous, la notion d'objectif est très présente dans ce principe car la connaissance des objectifs permet à chacun d'être responsable, de mesurer son impact et sa valeur ajoutée sur le succès de l'entreprise. La reconnaissance est également une partie prenante de l'implication.

➤ **L'approche processus**

De nombreuses études ont démontré que les organisations sont d'autant plus efficaces que leurs activités sont gérées de la manière d'un processus, c'est-à-dire les entrées sont transformées en sorties après une série d'opérations propres à l'organisation.

Les entrées et les sorties sont des exigences ou des besoins bien déterminés, les atteindre et les satisfaire sont les objectifs ultimes de l'organisation.

Le secret de la réussite d'un processus passe par l'identification et l'utilisation efficace des ressources sur la base d'une amélioration continue des résultats.

➤ **L'approche systémique**

Ce principe est l'essence même d'une organisation, car à l'intérieur de celle-ci tous les processus doivent être connus, identifiés et leurs interactions maîtrisées et optimisées. En aucun cas un processus sera isolé ou laissé œuvrer tout seul à l'écart des autres. Toutes les interfaces doivent être étudiées et optimisées entre les différentes entrées et sorties de chaque processus.

➤ **L'amélioration continue**

C'est vrai que l'atteinte des objectifs est primordiale pour l'organisation mais les améliorer et les faire évoluer l'inscrit dans une dynamique d'amélioration permanente de ses performances. Cela s'inscrit dans une logique que DEMING a résumé dans sa méthode PDCA, qui consiste à planifier ce que l'on va faire, le faire comme prévu, surveiller et mesurer ce que l'on a fait comme prévu puis s'il y a des écarts les corriger ou les anticiper.

➤ **L'approche factuelle pour la prise de décision**

Les meilleures décisions sont prises quand toutes les informations sont réunies. En effet, pour que la recherche d'information soit optimale, il convient d'être factuel et d'utiliser des

données chiffrées émanant d'analyses approfondies basées sur un rationnel, logique et scientifique. Ce principe invite les organisations à se munir d'outils pertinents leurs permettant de surveiller et de bien mesurer leurs processus.

➤ **Les relations mutuellement bénéfiques avec les fournisseurs**

Pour qu'une organisation soit optimale, il ne suffit pas d'être excellente en interne mais aussi de s'ouvrir au monde extérieur et aux autres entreprises qui l'entourent. Ce principe incite les entreprises à se rapprocher auprès de ces fournisseurs et de développer des partenariats et des coopérations. Il s'agit-là du principe de « *l'union fait la force* ».

Avec la mondialisation des marchés et des chaînes d'approvisionnement, les entreprises doivent faire face à de nombreux problèmes dus aux réglementations propres à chaque pays. La normalisation vise à diminuer ces problèmes en fournissant des règles harmonisées au niveau international.

Au niveau international, deux acteurs jouent un rôle important dans l'élaboration de normes et de référentiels : L'ISO (International Standard Organisation) qui peuvent toucher tous les domaines et L'ICH (International Conference on Harmonisation), spécifique au domaine pharmaceutique.

3.2.2 **Les normes ISO 9000 : de 1987 à 2008**

[3, 4, 5]

Les normes ISO ne sont pas spécifiques au domaine pharmaceutique mais y sont reconnus, notamment la famille des 9000's qui représente un consensus international sur les bonnes pratiques de management de la qualité :

- ISO 9000 : Systèmes de management de la qualité —Principes essentiels et vocabulaire
- ISO 9001 : Systèmes de management de la qualité —Exigences
- ISO 9004 : Systèmes de management de la qualité —Lignes directrices pour l'amélioration des performances
- ISO 19011 : Lignes directrices pour l'audit des systèmes de management

Cette famille de normes décrit les modèles d'organisation de management de la qualité et en spécifie les exigences relatives.

Leur premier objectif est de permettre à toute entreprise qui les applique de bâtir et d'entretenir un système garantissant la conformité de ses produits aux exigences réglementaires et à celles de ses clients. Cette aptitude est alors reconnue par l'obtention de la certification ISO 9000.

Le second objectif, apparu avec la dernière version de la norme ISO 9000 est de démontrer que ces entreprises sont capables d'accroître la satisfaction de leurs clients. Autrement dit, le système de management doit être revu périodiquement de façon à améliorer les performances et à intégrer de nouvelles exigences.

3.2.3 *Le Système Documentaire dans le SMQ*

[3, 4, 5]

Selon les recommandations des normes ISO 9000, 9001 et 9004, il convient que la direction qualité définisse la documentation, y compris les enregistrements pertinents nécessaires pour établir, mettre en œuvre et entretenir le système de management de la qualité et pour soutenir un fonctionnement efficace et efficient des processus de l'organisme.

La documentation permet une bonne communication et assure la cohérence des actions.

Son utilisation contribue à :

- réaliser la conformité aux exigences des clients et l'amélioration de la qualité ;
- offrir une formation adaptée ;
- assurer la répétabilité et la traçabilité ;
- fournir des preuves tangibles ;
- évaluer l'efficacité et la pertinence continue du système de management de la qualité ;
- il convient que l'élaboration de documents ne représente pas une fin en soi mais soit une activité à valeur ajoutée.

Chaque organisme détermine l'étendue de la documentation nécessaire et les supports à utiliser. Ceci dépend de facteurs tels que le type et la taille de l'organisme, la complexité et les interactions des processus, la complexité des produits, les exigences des clients, les exigences réglementaires applicables, les capacités démontrées du personnel et la mesure dans laquelle il est nécessaire de démontrer la satisfaction aux exigences relatives au système de management de la qualité.

Les types de documents suivants sont utilisés dans les systèmes de management de la qualité :

- «manuels qualité» : documents fournissant des informations cohérentes, en interne et à l'extérieur, concernant le système de management de la qualité et qui définit la politique qualité de l'entreprise
- «plans qualité» : documents définissant de quelle manière le système de management de la qualité s'applique à un produit, un projet ou un contrat spécifique
- «spécifications» : documents formulant les exigences de la norme
- «lignes directrices» : documents formulant des recommandations ou des suggestions
- Des documents opérationnels (procédures, instructions de travail, plans...) fournissant des informations sur la manière de réaliser des activités et des processus de manière cohérente
- «enregistrements» : documents fournissant des preuves tangibles de la réalisation d'une activité ou de résultats obtenus.

3.2.4 *International Conference On Harmonization (ICH)*

[6]

Au-delà de l'évolution et de la normalisation de la qualité avec l'avènement des normes ISO, des divergences entre les pratiques et les exigences réglementaires persistaient, montrant ainsi le besoin d'une harmonisation entre les différents pays.

La Conférence internationale pour l'harmonisation a pour but de réunir les autorités compétentes et les industries pharmaceutiques pour discuter des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments.

Depuis sa création en 1990, le processus ICH a progressivement évolué, pour répondre d'une façon de plus en plus globale sur le développement des médicaments. Les ICH se déclinent en 4 grandes lignes directrices (guidelines) reprenant les thématiques suivantes : Quality (directives Qualité), Safety (directives Sécurité), Efficacy (directives d'Efficacité) et Multidisciplinary (directives Multidisciplinaires).

La mission de l'ICH est de parvenir à une plus grande harmonisation entre les pays pour faciliter l'enregistrement des médicaments et ainsi assurer une meilleure santé avec des médicaments sûrs, efficaces et de bonnes qualités.

3.2.5 *Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)* [7]

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) sont les pratiques nécessaires recommandées par les organismes qui contrôlent les autorisations de fabrication des médicaments et des produits pharmaceutiques actifs.

Se présente sous forme d'un texte de 9 chapitres : Gestion de la Qualité, Personnel, Locaux et matériels, Documentation, Production, Contrôle de la qualité, Fabrication et analyse en sous-traitance, Réclamations et rappels de médicaments et Auto-inspection. Ces directives fournissent des exigences minimales qu'un fabricant de produits pharmaceutiques doit satisfaire pour assurer que les médicaments soient de qualité requise et ne présentent aucun risque pour le patient.

Beaucoup de pays émettent leurs propres bonnes pratiques de fabrication qui correspondent à leur législation, en Europe nous retrouvons l'équivalent en anglais : Good Manufacturing Practices (GMP).

3.3 **Processus de gestion d'une déviation**

[8, 9]

Une déviation est un écart par rapport à une instruction ou à un standard pouvant inclure toute non-conformité ayant une incidence potentielle sur les attributs SQIPP* de la matière ou du produit et/ou la conformité réglementaire (ex: dossier réglementaire et engagements envers les autorités compétentes).

**SQIPP : Safety (Sécurité), Quality (Qualité), Identity (Identité), Purity (Pureté) et Potency (Dosage).*

La déviation est ponctuelle et limitée dans le temps. Elle doit être déclarée avant, pendant ou immédiatement après son apparition. Chaque fois que cela est applicable, une déviation doit générer la mise en place d'actions curatives, correctives et préventives.

Des résultats hors normes lors d'ajustement des paramètres et instruments en cours de qualification ne seront pas considérés comme des incidents si le résultat final est conforme.

Il faut toujours s'assurer que les déviations par rapport aux procédures, aux spécifications, aux dossiers d'enregistrement et autres instructions écrites, sont rapidement et correctement reportées, expliquées, justifiées et approuvées.

Le processus de gestion d'une déviation comporte deux étapes clés représentées dans la figure 5 :

- Analyse de l'impact : Une déviation peut être mineure (sans impact), majeure (avec impact potentiel) ou critique (avec impact avéré) sur la santé du patient, la qualité d'un produit ou d'un système GMP.

Les Rappels de lot, Suspensions d'AMM, les Cessations d'Activité et les Ruptures de Stock sont considérés comme des déviations critiques.

- Analyse de cause : Permet de définir la cause racine de la déviation afin de proposer la mise en œuvre des solutions les plus adaptées.

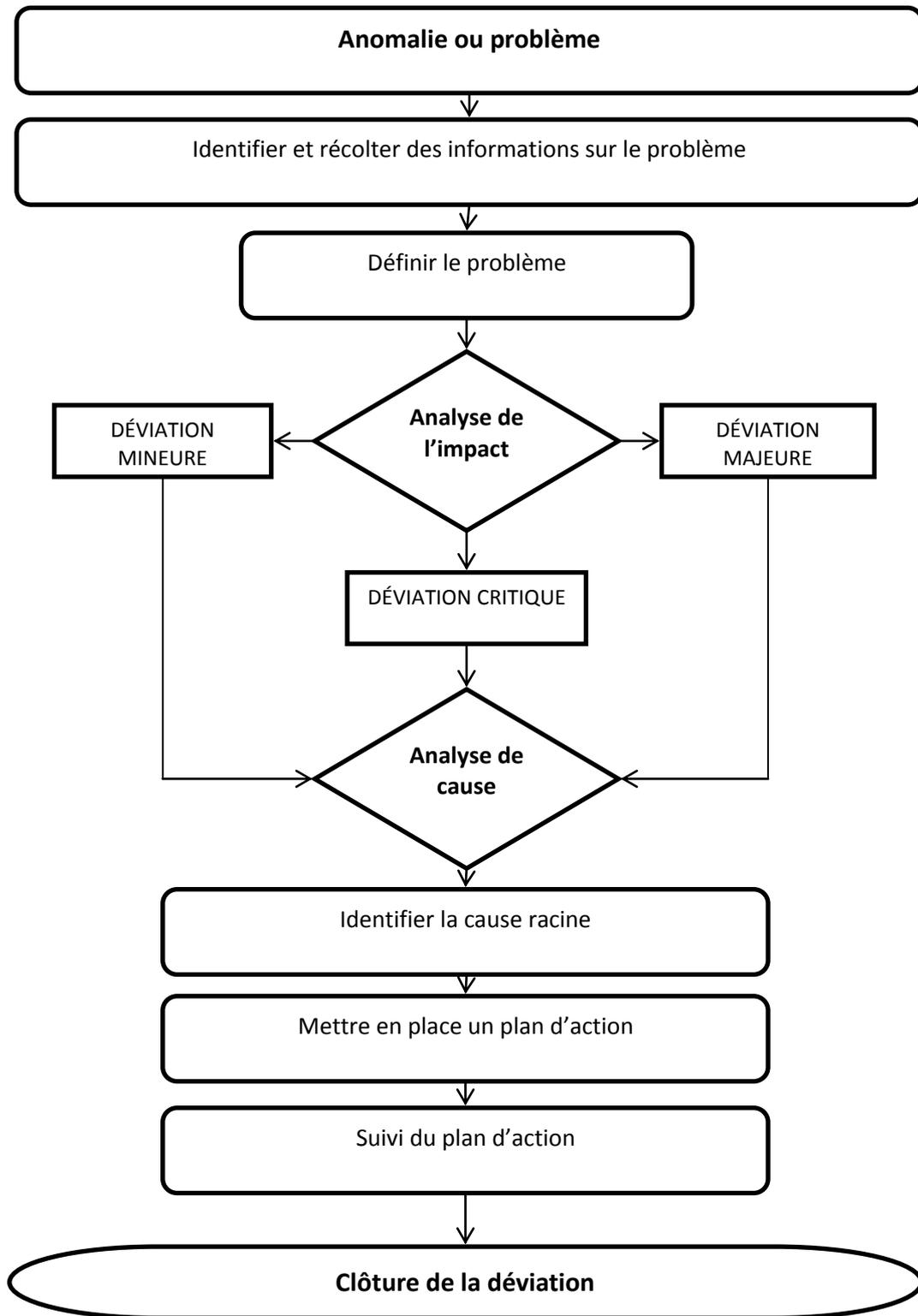


Figure 5 : Schéma du processus de gestion d'une déviation [9]

3.3.1 *Mener l'investigation et identifier la cause racine*

Dans le cadre d'une investigation complexe un plan d'investigation est élaboré afin de définir les axes de recherche, les noms et fonctions des participants, les dates prévues d'obtention des résultats, les outils et techniques utilisés.

Une investigation ne concerne qu'une déviation, c'est-à-dire un seul problème et ses conséquences. Si plusieurs déviations concernent un lot, elles sont investiguées séparément dans plusieurs rapports d'investigation. Si des événements similaires sont apparus sur plusieurs lots à des moments différents, ils doivent être investigués dans des rapports d'investigation différents.

L'investigation permet d'apporter un rationnel logique ou scientifique, documenté qui couvre obligatoirement l'impact potentiel sur la santé, le produit et/ou le dossier réglementaire. Elle conduit à une recommandation de statut pour chaque lot de production associé à la déviation, s'il peut être libéré ou rejeté.

Lorsque la cause racine ne peut être déterminée ou vérifiée de manière certaine, le risque associé à cette incertitude est évalué et des contrôles supplémentaires peuvent être envisagés afin d'améliorer la détection du même type de déviation.

L'investigation doit donc réunir l'ensemble des éléments qui permettra à l'expert qualité d'évaluer la conformité ou la non-conformité du produit.

3.3.2 *Gestion informatique des déviations*

Il existe plusieurs logiciels spécialisés dans la gestion des événements qualité des industries pharmaceutiques sous un environnement GMP, c'est-à-dire en conformité avec les bonnes pratiques de fabrication, parmi ces logiciels, nous pouvons trouver : SAP, ERP, TRACKWASE, PHENIX ... ce dernier servira de base pour détailler, ci-après, le processus et le flux de création, de gestion et de suivi d'un événement de type « déviation ».

Toute personne qui détecte une anomalie doit initier une déclaration d'écart, soit au moment de la découverte de celle-ci ou immédiatement après. L'écart devra être déclaré dans les 72 h ouvrées suivant la détection. Le service concerné est informé lors de l'attribution de la fiche d'évènement au service impacté par l'écart.

L'évènement de type « déviation », créé dans Phénix sous le module « Event & Capa », reprend l'ensemble des éléments concernant la déviation et son traitement.

L'évènement est évalué le plus rapidement possible et, le cas échéant, l'investigation doit être clôturée avant libération du ou des lots de produits impactés. De façon régulière, généralement hebdomadaire, un bilan des déviations est édité sous forme de papier pour le pharmacien délégué du site qui en prend formellement connaissance par l'apposition de sa signature. Ces documents sont conservés par le Pharmacien délégué du site.

3.3.3 *Cas particulier : suivant les secteurs*

➤ Fabrication et conditionnement

Pour les secteurs fabrication et conditionnement, un écart ponctuel lié à un lot ou une campagne et sans impact sur la qualité du produit pourra être tracé par le secteur dans le dossier de lot du ou des lots concernés. Une évaluation par l'assurance qualité sera réalisée au moment de la vérification du dossier de lot et permettra de confirmer ou d'infirmer la classification de l'écart.

➤ Laboratoire

Processus documenté et scientifiquement défendable permettant d'identifier l'origine d'un résultat OOS* ou OOT* qui peut être une erreur analytique, un problème d'échantillonnage ou de processus.

***OOS: Out Of Spécification (résultat hors spécification)** : Résultat reportable qui se situe en dehors des spécifications établies ou des critères d'acceptations.

***OOT: Out Of Trend (résultat hors tendance)** : Résultat reportable qui est dans les spécifications mais qui est différent de celui généralement obtenu ou de celui attendu. Les résultats atypiques devraient être investigués avec les mêmes principes généraux que les résultats hors spécifications.

3.3.4 *Analyse de risque et cotation de la déviation*

La cotation des déviations permet de déterminer leur criticité. Elle est définie à l'aide de matrices prenant en compte la sévérité de l'impact, l'occurrence et la détectabilité.

La déviation peut être cotée une première fois (évaluation préliminaire/potentielle) au moment où l'incident survient c'est-à-dire avant toute mise en place des actions curatives. Cette première cotation correspond au « worst case ».

Cette évaluation préliminaire est réalisée par le responsable de secteur et validée par l'expert Qualité. La déviation sera cotée une seconde fois (évaluation finale) au moment de la conclusion de l'investigation. Cette cotation est obligatoire pour permettre la libération du ou des produits concernés. Elle prend en compte la mise en place des actions curatives et correctrices (si applicable). Cette cotation finale est effectuée une fois les étapes d'investigations complétées et les CAPAs définis. Le choix de la sévérité réelle doit être expliqué dans la conclusion. L'évaluation finale ne peut être réalisée que par les experts Qualité.

3.3.5 *Exemples de déviation qualité*

La liste des cas énumérés ci-dessous n'est pas exhaustive ; chaque exemple doit être considéré en rapport avec les risques encourus par l'utilisateur, les risques de réclamation et de rappel, et les risques pour l'image et la crédibilité de l'entreprise :

- Résultats de stabilité mettant en cause la conformité du produit aux spécifications avant sa date d'expiration,
- Non-conformité majeure avec le dossier d'enregistrement (procédé, composants, méthodes, spécifications...),
- Non-conformité majeure des processus concourant au système de libération et/ou pouvant entraîner un risque pour les produits (ex : Média Fill Test, contrôles d'environnement, nettoyage des équipements, conditions de stockage, rupture de la chaîne du froid, stockage à une température non autorisée...).
- Contamination microbiologiques, chimiques, physiques détectées sur un lot / un produit, avec risque de contamination similaire sur des lots / des produits antérieurs,
- Apparition répétitive d'un défaut montrant qu'une déviation n'est pas corrigée.
- Récurrence de réclamations identiques sur un lot / un produit / un service de façon anormale,

- Défaut qui menace le pronostic vital ou entraîne un risque sérieux sur la santé,
- Défaut qui peut entraîner une maladie ou un défaut de traitement,
- Tout défaut sur un équipement ou une installation entraînant une rupture de produit ou de destruction d'un produit,
- Toute déviation qui peut créer un risque de rappel ou d'arrêt d'activité.

3.3.6 *Mise en place d'un plan d'action*

La maîtrise et le suivi des problèmes assurés par le système déviation est certes utiles puisque ce système permet de mesurer l'impact sur le patient et le produit, mais le plus grand challenge réside dans le choix des bonnes solutions et la mise en place des bon plans d'action efficaces et pérennes. Il en existe plusieurs niveaux d'action :

- Action de remédiation : action définie pour éliminer/rectifier une non-conformité
- Action immédiate : action définie pour arrêter la propagation d'une déviation et contrôler tous les produits/matières potentiellement concernés. (Exemple : blocage du produit, ségrégation ou quarantaine)
- Action Préventive (PA) : action mise en œuvre pour éviter l'apparition de la déviation
 - Entreprise pour éliminer les causes d'une non-conformité, d'un défaut et de tout autre événement indésirable potentiel pour empêcher leur apparition
- Action Corrective (CA) : action mise en œuvre pour corriger la cause de la déviation
 - Entreprise pour éliminer les causes d'une non-conformité, d'un défaut et de tout autre événement indésirable existant pour empêcher leur réapparition
- Une notification qualité rapide (NQR/RQN) : c'est un rapport couvrant la définition de l'anomalie, les circonstances de la mise en évidence, sa nature et son origine. Il doit rappeler la référence ou les spécifications et proposer des mesures de correction. Il doit établir l'absence de possibilité de récurrence et la manière de la vérifier. Il présente une proposition de décision pour le produit ou le service dont il est l'objet.

La recherche de CAPAs est fonction du niveau de la déviation, de l'existence d'actions similaires, des ressources et des difficultés de réalisation. Les actions CAPAs peuvent provenir de différentes origines ou événements qualité, suite à :

- Anomalies, réclamations, déviations ;
- Audits, auto-inspections ou lors d'inspections réglementaires ;

- Analyse de tendances sur une analyse de performance de procédé, revue annuelle produit, ou autres raisons d'amélioration continue.

La mise en place de CAPA a pour objectif d'éliminer la récurrence ou de prévenir les anomalies. Le suivi des CAPA est réalisé soit au travers de fichiers Excel, soit par un logiciel spécialisé, notamment le module « Event and CAPA » sous l'application PHENIX par exemple. L'avancement de chaque CAPA est régulièrement suivi, via des réunions de services planifiées, entre les services opérationnels et le responsable AQ du secteur concerné. A cette occasion, les délais de réalisation initialement définis sont revus, et révisés si nécessaire. Tout délai de réalisation modifié est justifié par le service concerné et validé par l'AQ. L'avancement global de ces CAPAs est régulièrement revu et évalué avec l'ensemble des responsables des différents secteurs du site, durant la revue Qualité Site, selon une fréquence définie.

3.3.7 *Evaluation et mesure d'efficacité*

La performance et l'efficacité opérationnelle du système de gestion des déviations ainsi que l'efficacité des CAPA mis en œuvre, sont revus périodiquement par une étude des différents paramètres permettant de mesurer cette efficacité. Une revue d'efficacité sera réalisée à minima pour les déviations critiques.

Une ER ne peut être générée que si des CAPAs ont été créées pour un événement particulier. Seul l'expert Qualité peut demander d'effectuer une ER. L'ER doit être planifié avant la clôture de l'évènement.

3.4 **Qualité, Lean, Performance et amélioration continue**

Longtemps parmi les entreprises les plus riches, les profits des entreprises pharmaceutiques se réduisent progressivement. Plusieurs facteurs ont été évoqués pour expliquer cela : le coût de plus en plus élevé de la production, notamment avec le développement des produits de biotechnologie, la concurrence des génériques, le développement des contrefaçons et des réglementations de plus en plus contraignantes rendent la mise sur le marché de plus difficile et aléatoire.

Dans ce contexte, le management de la « Supply chain » joue désormais un rôle de premier plan dans l'amélioration de la compétitivité des entreprises, en particulier en intégrant une approche de « Lean management ».

Le Lean management a pour but d'améliorer la qualité et l'efficacité tout en diminuant les coûts et s'appuie sur différents outils que nous allons rappeler.

3.4.1 *Les outils d'amélioration* [8, 9, 10, 11]

➤ **Les outils de base**

Avant de commencer à décrire les différents outils les plus utilisés dans une démarche d'amélioration continue, il est tout d'abord nécessaire de rappeler, que même si le plus souvent des solutions aux problématiques courantes sont trouvées de façons intuitives sans recourir à une méthodologie spécifique, il est démontré que l'absence de méthode est toujours source d'éparpillement et de perte de temps.

Par contre, suivre une démarche structurée, avec une méthodologie bien précise en s'appuyant sur des outils bien décrits permet d'aborder tous les points de la problématique, d'exploiter au maximum les capacités du groupe et ainsi faciliter le traitement des problèmes et la recherche des solutions.

En raison de la diversité de ces outils, il est difficile de réaliser le choix le plus adéquat à chaque problème. Un bon « résolveur de problème », est une personne qui garde toujours en tête un objectif quand elle agit, qui cherche activement comment résoudre ses problèmes, qui les accueille positivement, et qui sait mettre en lumière les difficultés. C'est une personne qui reste flexible quant à la solution, mais qui met de l'énergie quant à la mise en œuvre.

“Personne n'a de plus grand problème que celui qui dit de ne pas en avoir.” (Ne pas avoir de problèmes est le plus grand de tous les problèmes), selon les dires de **Taïchi OHNO**.

On connaît un certain nombre d'outils utilisés pour la résolution de problèmes, ces outils sont très souvent utilisés dans l'industrie pharmaceutique et largement décrits dans la littérature. Nous allons en rappeler brièvement le principe afin de souligner leur intérêt dans la gestion ou l'amélioration de la qualité.

✚ PDCA (Plan, Do, Check and Act)

Méthode célèbre très utilisée en qualité de façon générale et dans la gestion de projet en particulier. La méthode PDCA ou roue de Deming (Plan, Do, Check and Act) est une technique incitant à planifier, et à anticiper les actions à mener.

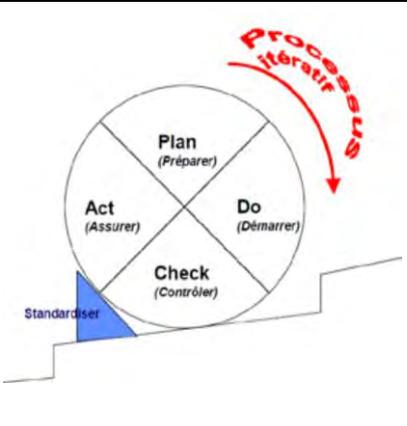
Plan (préparer)	Poser le vrai problème, trouver les causes racines et choisir les solutions optimales	
Do (démarrer)	Etablir un plan d'actions	
Check (contrôler)	Vérifier que les actions mises en place sont efficaces et atteignent l'objectif défini	
Act (assurer)	Vérifier que les actions mises en place sont vérifiables dans le temps	
Standardiser	Généraliser et standardiser les solutions	

Figure 6 : PDCA ou roue de Deming, en 5 étapes

Ces outils peuvent être également utilisées pour :

- ✓ Recenser tous les problèmes puis les solutions de l'unité ou du secteur :

✚ Remue-méninges

Technique de créativité et de dynamique de groupe visant à générer un grand nombre d'idées et de propositions.

La collecte d'idées peut alors se faire verbalement ou par écrit, chaque participant écrivant alors ses idées sur un post-it. L'ensemble des idées émises est ensuite analysée et exploitée par le groupe au cours de la séance. La discussion se construira autour des thèmes émergents lors de la discussion ou bien par thèmes prédéterminés comme dans l'approche 5M : Main d'œuvre, Matériels, Milieu, Matières, Méthodes que nous allons voir par la suite.

- ✓ En sélectionner quelques-uns des problèmes et des solutions :

✚ Vote pondéré

Il s'agit de faire une cotation de chaque problème et solution proposés par chacun des intervenants, puis faire la somme des points pour déterminer un ordre de priorité.

Analyse multicritères

C'est une technique qui permet de relier des critères pondérés à chacune des problématiques proposées. Similaire au vote pondéré, cela nous permet d'avoir un ordre de priorité pour chacun des critères sélectionnés au préalable.

✓ Décrire et chiffrer la situation actuelle :

Q.Q.O.Q.C.P.

Technique utilisant une série de question auxquelles il faut répondre pour structurer le sujet.

QQOQCCP	
QUI?	Quelles sont les personnes directement impactées par le problème ?
QUOI?	Qu'est-il arrivé? , Quels sont les faits observés? Quels sont les paramètres clés du problème?
OÙ?	Où le problème a-t-il eu lieu?
QUAND?	Quand le problème apparaît-il ? , Existe-t-il un moment précis où le problème apparaît plus fréquemment?
COMMENT?	Comment le problème apparaît-il dans le process? Quelles sont les étapes?
COMBIEN?	Combien de fois le problème est-il apparu? Quels sont les coûts associés?
POURQUOI?	Pourquoi est-ce un problème?

Figure 7 : Exemple de QQOQCCP pour décrire une problématique

Diagramme PARETO

Le but est d'analyser un phénomène en le représentant graphiquement. Il permet de mettre en relief que 80 % des effets sont dus en général à 20 % des causes. En hiérarchisant les

causes, cet outil permet de cibler les causes principales, diminuant ainsi très fortement leur impact.

✓ Rechercher les causes racines :

Les efforts de résolution des problèmes permettent fréquemment d'identifier les problèmes, de déterminer les causes et de définir des solutions pour éliminer l'origine de ces problèmes. Néanmoins, si la cause racine n'est pas déterminée, le problème se reproduira. Il s'agit alors, de lister et d'organiser les causes possibles d'une situation.

✚ **Utilisez un ISHIKAWA (ou diagramme en arrêtes de poissons)**

Technique qui permet de toujours avoir en tête les 5 thèmes suivants :

- Le produit (Matière)
- Les processus de production (Méthodes)
- L'environnement de production (Milieu)
- Les équipements de production (Moyens)
- Les compétences du personnel (Main-d'œuvre)

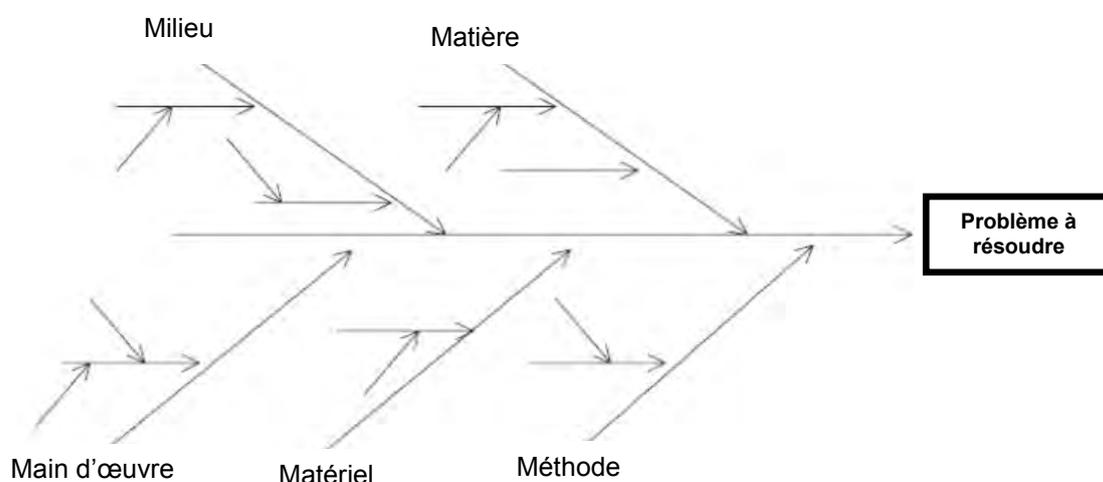


Figure 8 : Schéma d'un diagramme d'Ishikawa

✚ **Utiliser les « 5 Pourquoi »**

Cet outil a été vulgarisé par Monsieur OHNO convaincu de la nécessité de se poser cinq fois la question "pourquoi ?" pour aller au-delà des causes symptomatiques et trouver les causes fondamentales (sur lesquelles on pourra alors agir pour éliminer le problème une fois pour toutes).

À chaque "pourquoi?" il faut se poser la question sur le terrain, à la personne qui fait le travail et qui pourra donner une réponse concrète plutôt que d'imaginer une réponse par déduction en salle. Dans le même ordre d'idée : le brainstorming ou la méthode 5M permettent de lister les causes possibles pour un problème puis de les sélectionner afin de les tester sur le terrain de façon à s'assurer qu'elles sont bien à l'origine du problème.

Cela permet ensuite de "remonter" à la cause racine en se posant la question "Pourquoi cette cause à l'origine du problème est-elle apparue ?" et cela, en se posant 5 fois la question, en théorie, car en pratique 2 ou 3 fois suffisent.

Cause potentielle 1	Cause potentielle 2	Cause potentielle 3
Pourquoi ?	Pourquoi ?	Pourquoi ?
Pourquoi ?	Pourquoi ?	Pourquoi ?
Pourquoi ?	Pourquoi ?	Pourquoi ?
Pourquoi ?	Pourquoi ?	Pourquoi ?
Pourquoi ?	Pourquoi ?	Pourquoi ?
Pourquoi ?	Pourquoi ?	Pourquoi ?

Figure 9 : Exemple de support de la technique des « 5 pourquoi »

✚ Utiliser l'objectif « SMART »

Il est nécessaire, pour être certain de comprendre les besoins réels, de rendre les objectifs « SMART » : Spécifique, Mesurable, Approprié, Réaliste et Temporel (limité dans le temps).

✓ Mettre en œuvre et suivre un plan d'action :

✚ Diagramme de GANTT

Un diagramme de Gantt est un outil de planification permettant d'afficher la chronologie de toutes les activités du plan d'action sur un calendrier unique. Il offre ainsi un bon support visuel pour le suivi des différentes tâches.

✚ Diagramme de PERT

The Program Evaluation Review Technique (PERT = Revue d'évaluation du Programme Technique). Une sorte de tableau résumant le flux de travail, les différentes étapes, les horaires, les chemins critiques et d'autres exigences de planification.

Cette méthode permet alors d'analyser les tâches impliquées dans la réalisation d'un plan d'action, en particulier le temps nécessaire pour effectuer chaque tâche, et d'identifier le temps minimum nécessaire pour compléter l'ensemble du plan. Cela permet d'avoir une estimation pour anticiper la mise en place d'une organisation appropriée.

✓ Résumé des étapes clés de la méthodologie de résolution de problème :

L'utilisation de ces outils est indiquée au niveau des différentes étapes de résolution de la déviation.

Chronologie		Définition	Actions génériques		Outils utilisés
1	Poser le problème	Quel est le problème ? Inventaire des insatisfactions	1 2	Sélectionner un problème Définir le problème et les objectifs	Remue-Méninges QQOQCP
2	Analyser le problème	Quelle est la situation existante ? Quelles sont les causes potentielles ?	3 4	Rechercher les causes possibles Vérifier les causes principales	ISHIKAWA PARETO
3	Résoudre le problème	Comment supprimer les causes ? Comment minimiser les effets ?	5 6	Rechercher les solutions Choisir une ou des solutions	Vote pondéré Analyse multicritères
4	Appliquer la solution choisie et contrôler	Qui fait quoi ? Pour quand ? Les insatisfactions ont-elles disparu ?	7 8	Mettre en œuvre le plan d'actions Suivre ce plan d'actions	GANTT PERT

Figure 10 : Méthodologie de résolution de problème

3.4.2 Les outils du « Lean manufacturing »

[12, 13]

Le Lean est un mot anglais qui peut être interprété comme « le juste nécessaire ». Le Lean manufacturing est un système de production à haut rendement qui tend à supprimer toutes formes de gaspillages (retards, stocks, ...) pour livrer au client, le produit attendu, au moment voulu et plus faible coût possible.

Le Lean n'est pas un outil ni une méthode, c'est du « bon sens » et un état d'esprit d'amélioration continue!

Les exemples d'outils décrits dans ce paragraphe sont utilisés pour optimiser les flux et ainsi permettre à l'entreprise d'atteindre un niveau de service compétitif et d'être réactive face aux demandes changeantes des clients.

Ainsi, la cartographie du processus sous forme de « Value Stream Mapping » apportera des informations quant à la complexité d'un processus et permettra de visualiser des opportunités d'amélioration. La méthodologie « 5S » permettra de mieux organiser le poste de travail. Et l'optimisation des flux en production sera possible :

- En organisant la production en flux tiré grâce, par exemple, aux cartes Kanban,
- En déployant le « SMED », pour réduire les temps de changement de format de produits sur les lignes de production
- En déployant la « TPM » sur les opérations de maintenance.

➤ **La « cartographie de la chaîne de valeur » ou « Value Stream Mapping »**

La Cartographie de la chaîne de valeur est également nommée Cartographie des Flux de Valeur (CFV) ; en anglais, Value Stream Mapping (VSM) ou Material and information Flow Analysis (MIFA). C'est une représentation graphique des différents flux logistiques ou d'une fonction bien précise d'une entreprise.

La VSM trace dans un schéma l'ensemble des flux des matières et d'informations. Toutes les activités dans le processus sont représentées à l'aide de pictogrammes simples, et un intérêt est porté particulièrement sur l'analyse :

- De la qualité des produits (origine, nature et nombre de défauts ...)
- Des opérations de manutention et transport (coûts, nombre de déplacement)
- Des délais (durée des cycles, des arrêts, temps de changement des outils ...)
- Des ressources (Nombre, efficacité, efficience, productivité, rendement, ...)
- Des flux d'information (qualité et quantité)
- Des stocks intermédiaires (taille des stocks et en-cours, tailles des lots, coûts).

La finalité de cette cartographie est de décomposer l'activité de l'usine en opérations élémentaires (activités de fabrication et activités support), ainsi identifier les opportunités d'amélioration, les activités qui n'apportent pas de valeur ajoutée sont éliminées.

➤ **Le « 5S »**

"Cinq S" est l'abréviation de cinq termes japonais commençant par un S utilisés pour créer un bon environnement de travail aux opérations à valeur ajoutée.

- Seiri = Débarrasser : supprimer l'inutile, "trier et éliminer"
- Seiton = Ranger, ordre : situer les choses, ranger le poste de travail (un emplacement dédié)
- Seiso = Nettoyer : nettoyage quotidien qu'il faut faire pour maintenir le poste en bon état
- Seiketsu = propre : standardiser les règles
- Shitsuke = éducation : suivre et progresser, rigueur nécessaire pour maintenir les quatre S précédents, jour après jour.

Le 5S est une excellente entrée en matière pour l'organisation du poste de travail qui débouche sur les "standards de travail", d'une part et les équipes autonomes de l'autre.

➤ **Le SMED « Single Minute Expire of Die »**

[14]

Single Minute Exchange of Die ou changement de série rapide est une méthodologie d'amélioration s'appuyant sur une équipe afin de réduire significativement les activités de mise au point et de changement d'outil, avec un objectif quantifié. (Norme AFNOR NF X 50-310). Les avantages de ces changements rapides sont multiples :

- Taille de lot plus petite
- Stock moins important
- Meilleure qualité
- Lead-time plus court
- Capacité augmentée
- Plus de flexibilité, plus de changement possible
- Meilleure réponse aux besoins du marché
- Livraison en juste à temps
- Augmentation de nos profits
- Et, ... encore bien d'autres raisons!

Le temps d'un changement de série (Format, Lot, Gamme) se mesure entre la dernière pièce bonne d'une production et la première pièce bonne de la prochaine production.

Les trois étapes essentielles de la méthode sont :

- Au démarrage, en moyenne 90 min d'organisation, séparer les activités internes (machine à l'arrêt) et externes (machine en fonctionnement) ;
- Transférer les activités internes en activités externes par anticipation, à titre d'exemple, il est conseillé de déposer l'outil à changer à côté de la machine en fonctionnement et l'utiliser directement au moment voulu, au lieu d'aller le chercher après que la machine soit arrêtée ;
- Rationalisation des opérations internes et externes, notamment, tous les réglages après le montage de l'outil.

Cette méthode est très efficace pour diminuer les temps de changements, par une modification progressive des installations sans pour autant faire de grand investissement.

➤ **La Maintenance Préventive total ou TPM "Total preventive maintenance"**

[15]

Le but ultime de la TPM est la recherche de la « zéro panne ».

La TPM rejoint les objectifs de la qualité totale en s'inscrivant dans une démarche d'amélioration des ressources de production (les équipements, les hommes et l'organisation). Elle se focalise sur la performance économique des entreprises.

La TPM est née au Japon pour rejoindre les objectifs du Juste à Temps. En effet, pour augmenter leurs capacités de production dans le but de réduire leurs stocks mais sans pénaliser le service rendu au client, les entreprises doivent se munir de machines performantes facile à réparer en cas de panne.

Pour se rapprocher au maximum de l'objectif du « Zéro panne », la TPM opte sur l'efficacité du système de production, en améliorant d'une façon durable :

- La fiabilité et la productivité des machines ;
- La gestion autonome des équipements ;
- La mise en place d'une maintenance préventive
- Le rendement des installations
- L'introduction dans les standards de conception des solutions reconnues efficaces
- Les compétences ...

3 étapes sont nécessaires pour la mise en place d'une méthodologie TPM :

- Initialisation :

Pour commencer il faut mettre en place des indicateurs pour mesurer la fiabilité des machines et des règles pour assurer leur nettoyage. Le diagnostic issu des indicateurs de performance sera suivi d'un programme TPM.

- Déploiement :

Durant cette phase sera lancé le programme TPM avec des sessions de formation de l'ensemble du personnel concerné. Puis, seront identifier et éliminer les causes d'aléas possibles avec mise en place d'un planning de maintenance préventive.

- Consolidation :

La consolidation passe par une évaluation du dispositif prévu dans le programme TPM, en réalisant des audits réguliers pour vérifier son applicabilité et son efficacité.

Les retours terrains permettent également de faire évoluer les standards de conception.

La réussite d'une démarche TPM réside essentiellement sur une approche participative de tous, mais en particulier, la volonté de la direction à accepter en tant qu'investissement, d'arrêter les équipements et de libérer les opérateurs pour se former et s'occuper de leurs installations.

➤ **Le Kanban**

Un kanban est un terme japonais signifiant : fiche, étiquette, carte... En effet, il s'agit d'une simple carte accrochée sur les bacs ou les conteneurs dans une ligne de production ou une zone de stockage. Le principe reste simple, une carte Kanban est toujours associée physiquement à un produit. Leur absence est un signal pour commander de nouveau produit.

La production peut être également déclenchée dès lors qu'est atteint le seuil minimum de carte Kanban sur le planning du poste, l'objectif est de limiter, entre deux postes de travail, la production du poste amont aux besoins exacts du poste aval.

Pour éviter des encours trop importants, le nombre de carte en circulation doit être limité. Le Kanban reste une technique de gestion de la production à court terme, elle ne permet pas de réaliser des prévisions de vente ou des programmes de production très détaillé.

Le fonctionnement du KANBAN est d'autant plus efficace si les autres concepts du « Lean » sont appliqués (SMED, TPM).

3.4.3 *Les outils du « 6 sigma »*

[12, 13, 16]

L'approche « 6 sigma » s'inspire des 5 phases du cycle **DMAIC** :

- « **Define** » : Définir les attentes du client, d'une façon factuelle et chiffrée. Il est question de bien spécifier les paramètres à mesurer
- « **Measure** » : Mesurer avec certitude la performance des processus qui est refléter par la mesure de la capacité
- « **Analyse** » : Analyser les causes à l'origine des variabilités
- « **Improve** » : Améliorer, apporter des solutions pour mitiger, voire, éliminer les causes à l'origine des variabilités
- « **Check** » : Contrôler, s'assurer de la valeur ajoutée par la mesure de la capacité.

Le recours aux techniques statistiques lors de l'application d'une approche DMAIC ou d'une stratégie « 6 sigma » est de plus en plus répandu. Comme évoqué précédemment, elles sont liées à l'analyse des causes à l'origine des variabilités et à la proposition de solution pour la résolution de problèmes, ce sont donc un support considérable à l'amélioration de la performance du procédé. Les deux outils les plus retrouvés sont :

- La Maitrise Statistique des processus, détecte les dérives des processus et anticipe l'apparition de produits non-conformes.
- Les plans d'expériences, mettent en évidence les causes de variabilité.

➤ **Statistical Process Control (SPC) ou La maitrise Statistique des Procédés (MSP)**

Le MSP est un ensemble de techniques statistiques mis à profit pour maîtriser un procédé de fabrication. Ces techniques peuvent anticiper des changements, proposer des plannings de maintenance et augmenter la productivité d'un processus, cela dans l'objectif de réduire les coûts de production.

L'intérêt majeur de ces techniques pour un service d'assurance qualité réside dans la possibilité de présenter les données sous forme de graphiques temporels et de visuels claires facilitant ainsi le suivi et aidant au monitoring du processus.

La compilation des données au travers des modèles et des fondements statistiques permet la standardisation des processus via des cartes de contrôles aidant également au pilotage du procédé.

- **Carte de Contrôle**

Cette carte est donc une représentation graphique (figure 11), donnant une interface temporelle permettant de suivre visuellement, d'une façon ordonnée dans le temps, les résultats des statistiques des prélèvements d'échantillons réalisés en cours de fabrication.

Le graphique présente plusieurs limites de contrôle et de tolérance basses et hautes qui déterminent les écarts de variation pour un procédé particulier.

Les cartes de contrôle peuvent être de deux types :

- De mesure, pour les variables quantitatives, continues et mesurables
- D'attributs, pour les variables qualitatives, discontinues et non mesurables, (exemple des résultats conformes et des non-conformes).

Généralement, en considérant que tous les facteurs influents n'interagissent pas entre eux, les caractéristiques d'une fabrication suivent une loi normale. Dans le modèle « 6 sigma » l'hypothèse stipule que plus de 99 % des valeurs traitées se distribuent d'une manière naturelle dans un intervalle de 6X l'écart type.

Le graphique de la carte de contrôle permet de suivre visuellement la valeur d'une caractéristique dans le temps. L'analyse des variations par rapport aux limites de contrôle et aux limites de tolérance, permet de décider sur la performance du procédé à atteindre les spécifications du produit attendues (figure 11).

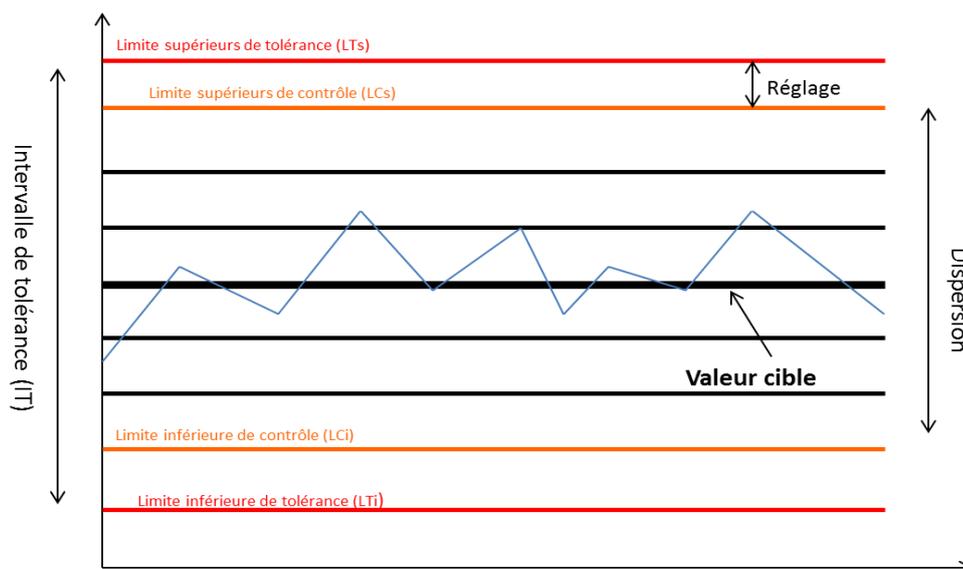


Figure 11 : Schématisation d'une carte de contrôle [16]

- **La Capabilité du procédé**

L'homogénéité du lot ou la robustesse du procédé est évalué avec la capabilité, c'est une valeur qui permet d'estimer la performance du procédé, par rapport à la répartition des données autour de la valeur cible. La capabilité est calculée de la façon suivante :

$$Cp = (Ts - Ti) / 6 \times \sigma$$

Avec, Ts : Tolérance supérieure, Ti : Tolérance inférieure, σ : Ecart type des données

Cette formule est applicable pour des données suivant une droite de Henry. Le critère d'acceptation pour la capabilité est : $Cp \geq 1$

Dans le cas où les données ne suivent pas une droite d'Henry ou si le calcul n'a pu être fait, on utilise la capabilité spécifique.

$$Cp (Ts) = (Ts - X) / 3 \times \sigma \quad \text{et} \quad Cp (Ti) = (X - Ti) / 3 \times \sigma$$

Avec, Ts : Tolérance supérieure, Ti : Tolérance inférieure, X : Moyenne des données, σ : Ecart type des données

La valeur retenue est la valeur minimale des 2 capabilités calculées. Le critère d'acceptation est : minimum des $Cp (T) \geq 1$

Il existe d'autres paramètres utilisés dans d'autre domaine tel que l'automobile et la téléphonie, nous citons l'exemple du PpK : indiquant la performance réelle du procédé, et le Pp : sa valeur corrigée indiquant la performance potentielle, le Pp est calculée après recentrage du processus sur la valeur cible. Par conséquent, plus les deux paramètres sont proches l'un de l'autre, plus les données du procédés se répartissent autour de la valeur cible.

Ci-dessous, les paramètres « 6 sigma » déterminés par Motorola :

- « $Pp = 2$: cela représente la possibilité de positionner deux fois la valeur de la demi-dispersion entre la valeur cible et la limite de tolérance, de façon à avoir un taux de défaut inférieur à 3,4 ppm ». (figure 12)
- « $PpK = 1,5$: cette valeur correspond au nombre de demi-dispersions existant entre la valeur moyenne expérimentale et la limite de tolérance ».

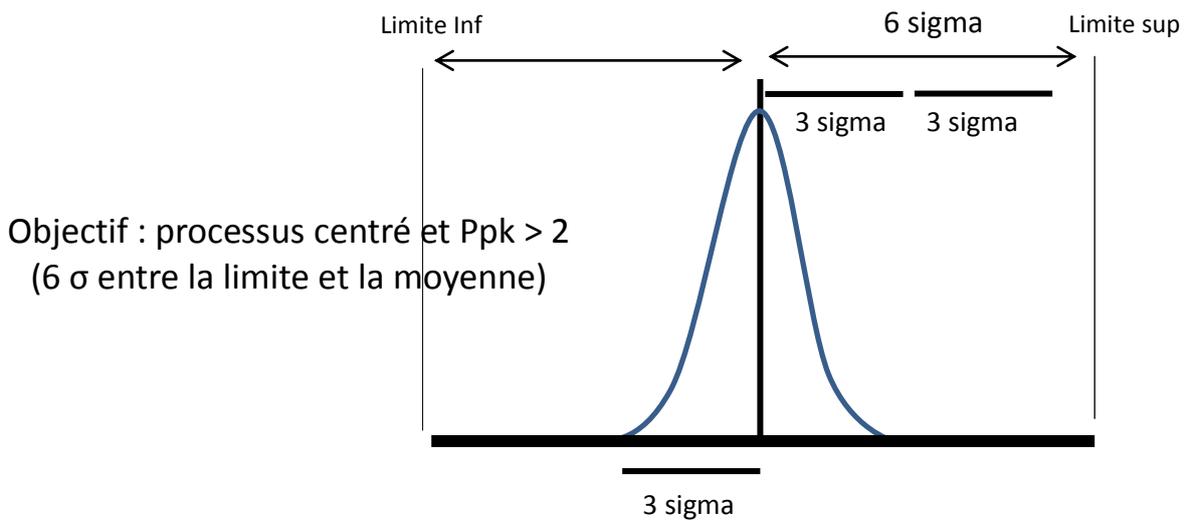


Figure 12 : Schéma représentatif d'un process 6 σ sigma [16]

Les valeurs du PpK et du Pp permettent alors de décider sur la capacité du procédé étudié :

- « $PpK > 1,33$: le processus est « capable », les variations sont à l'intérieur des limites ».
- « $1 < PpK < 1,33$: le processus est « juste capable », les variations sont juste à l'intérieur des spécifications ».
- « $PpK < 1$: le processus est « non capable », les variations excèdent les limites de tolérance ».

Lorsqu'il est statué qu'un processus est « capable » cela veut dire également que les données du processus sont justes (en moyenne) et précises (en répétabilité). (Figure 13)

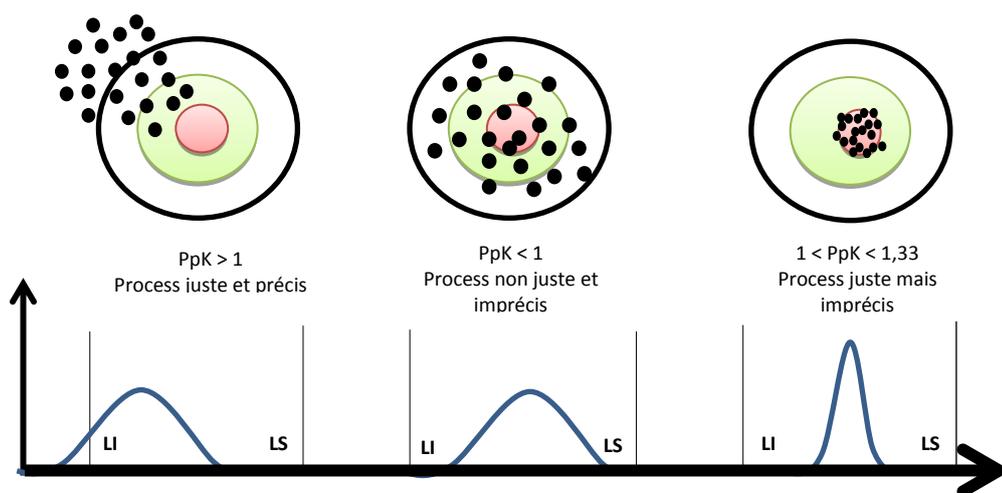


Figure 13 : Schématisation de la notion de capacité [16]

➤ **Les plans d'expériences**

Un plan d'expérience sert, dans ce cas précis, à déterminer les différents paramètres pouvant influencer une variable. Une fois que ces paramètres sont définis, ils seront suivis pour optimiser leurs impacts, ainsi, minimiser la variabilité de la caractéristique étudiée. Les facteurs susceptibles d'influencer la variable peuvent être regroupés en deux catégories :

- Les facteurs internes et externes (sous contrôle et hors contrôle),
- Les interactions éventuelles entre les facteurs.

Les paramètres à étudier sont minutieusement choisis puis classés par niveaux en fonction des valeurs possibles (minimale, intermédiaire et maximale).

Le nombre de paramètres et leurs niveaux d'interactions conditionneront alors le choix de la matrice d'expériences à utiliser pour la réalisation des tests.

Pour conclure, l'analyse statistique des résultats permettra de déterminer le facteur le plus influent.

3.4.4 *Indicateurs qualité et tableau de bord*

➤ **Les indicateurs qualités :**

Les indicateurs et tableau de bord sont des outils utilisés pour piloter le système de management de la qualité, tant au niveau de l'organisme, qu'au niveau d'un processus ou d'un équipement. Ils permettent de mesurer la performance du système par rapport aux objectifs fixés.

Les indicateurs sont des « informations choisies, associées à des critères, destinées à en observer les évolutions à intervalles définis » (*Norme FDX 50-171 ; paragraphe 2*). Ils se présentent sous différentes formes : diagrammes, histogrammes, tableaux chiffrés, courbes de tendance, signes, symboles...

La mise en place d'indicateurs qualité a pour objectif de suivre la performance et les progrès en matière de qualité et de conformité.

Les indicateurs de performances qualité peuvent être globaux ou opérationnels :

Indicateurs qualité globaux ou KPI* globaux

Le service qualité établit et manage des indicateurs de performance qualité, sur la base de données remontées par les unités :

■ Indicateurs qui mesurent la performance des processus et l'efficacité de chaque unité, tel que :

- % de lots libérés du 1er coup, sans anomalie qualité (= « right first time »)
- Taux de réclamations issues des filiales
- % des actions correctrices/préventives ouvertes et dans les temps (= « % CAPA open and on time »)

■ Indicateurs qui mesurent l'avancement des objectifs Qualité et Réglementaires établis, tel que :

- Avancement sur le déploiement de la documentation qualité
- Avancement du plan d'action suite aux audits internes
- Avancement sur le déploiement d'autres indicateurs (ex. % validation des méthodes analytiques, % validation des méthodes de nettoyage, % validation des procédés de fabrication, % qualification des systèmes d'information)

*KPI : key performance indicators (=indicateurs de performance clé)

Indicateurs qualité opérationnels ou KPI opérationnels

Chaque unité opérationnelle doit définir des indicateurs de performance Qualité, assurant l'évaluation de leur performance, et la réalisation des objectifs fixés. Ces indicateurs peuvent être généraux ou spécifiques à une activité ou à un produit.

Exemples :

- % avancement Product Maintenance (nombre de dossiers sans écart réglementaire majeur sur le nombre total de dossiers)
- Nombre OOS/OOT sur les résultats d'analyses
- Suivi des anomalies dans les dossiers de lot
- Nombre de Déviations
- Documentation (révision périodique) des réclamations MP/AC
- Ces indicateurs de performance Qualité sont mensuellement compilés et interprétés par le management qualité de chaque unité opérationnelle du site.

➤ **Tableau de bord et analyse des tendances**

Le tableau de bord est un « outil de pilotage et l'aide à la décision regroupant une série d'indicateurs » (*Norme FDX 50-171 ; paragraphe 2*).

L'ensemble de ces indicateurs sont régulièrement compilés sous forme de tableaux et de graphes pour faciliter leur interprétation et leur évaluation par l'ensemble des responsables des services du site. Ils sont présentés lors de la Revue annuelle du Système Qualité, selon une fréquence définie (généralement à minima 2 fois/an).

Des actions correctives et préventives, avec délai d'application, peuvent être associées à ces indicateurs, si approprié.

Les délais d'application initialement définis sont revus au moins une fois par an, et révisés si nécessaire.

4. PHARMACIEN INDUSTRIEL : RÔLE ET RESPONSABILITÉ DU PHARMACIEN DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

En France, la première grande loi relative à l'exercice de la pharmacie et applicable sur l'ensemble du territoire date du Consulat – Loi du 21 Germinal an XI (11 avril 1803). En vigueur pendant 138 ans, elle n'encadrait que les médicaments préparés à l'officine uniquement, sur prescription médicale, par le pharmacien.

En l'absence de réglementation sur la pharmacie industrielle, c'est la jurisprudence qui va étendre aux premiers laboratoires pharmaceutiques les dispositions légales en matière d'officine, notamment en indiquant que les établissements de fabrication ou répartition doivent appartenir à un pharmacien diplômé, ou à une société constituée exclusivement de pharmaciens diplômés.

Or, cette règle de la propriété exclusive du pharmacien pour un laboratoire pharmaceutique était un frein à l'expansion de grandes sociétés. Le décret-loi du 11 septembre 1941 vient enfin séparer l'industrie pharmaceutique de l'industrie de détail, en dotant les établissements de préparation ou de vente en gros des produits pharmaceutiques d'un véritable statut, permettant une ouverture totale aux capitaux extra-pharmaceutiques, mais en imposant néanmoins à la direction des laboratoires des pharmaciens diplômés. Enfin, le décret du 13 septembre 1961 crée la fonction de Pharmacien Responsable, seul responsable de l'application des règles édictées dans l'intérêt de la santé publique au sein du laboratoire pharmaceutique.

4.1 Pharmaciens et responsabilité pharmaceutique

La Responsabilité Pharmaceutique doit être exercée en France conformément à la réglementation locale. L'annexe 2 présente une compilation des textes principaux issus notamment du Code de la Santé Publique (CSP), et de décrets et d'arrêtés publiés au Journal Officiel (JORF). Les postes de responsabilité qu'un pharmacien peut occuper dans une industrie pharmaceutique sont les suivants :

- Pharmacien responsable – pharmacien(s) responsable(s) intérimaire(s)
- Pharmaciens adjoints ou pharmaciens assistants

- Pharmaciens délégués – pharmacien(s) délégué(s) remplaçant(s)

4.1.1 *Pharmacien responsable – pharmacien(s) responsable(s) intérimaire(s)*

Le Pharmacien Responsable et le(s) Pharmacien(s) responsable(s) Intérimaire(s) sont désignés par l'organe social compétent (Conseil d'Administration) de la société. Le pharmacien responsable doit exercer personnellement sa profession. Le diplôme du pharmacien responsable ne peut être enregistré que pour une seule entreprise.

Le Pharmacien Responsable informe l'ANSM dès qu'il est nommé et adresse un courrier avec les documents requis. Celui-ci informe également l'ANSM de la nomination des Pharmaciens Responsables Intérimaires dès lors qu'ils ont reçu leur certificat d'inscription à l'Ordre des Pharmaciens, et adresse un courrier à l'ANSM avec les documents nécessaires.

Le Pharmacien Responsable et le(s) Pharmacien(s) Responsable(s) Intérimaire(s) s'inscrivent à une ou à plusieurs sections de l'Ordre des Pharmaciens, selon les activités dont ils sont responsables :

- Section B : Pharmacien Responsable ou Pharmacien Responsable Intérimaire d'un établissement : fabricant, importateur ou exploitant.
- Section C : Pharmacien Responsable ou Pharmacien Responsable Intérimaire d'un établissement de distribution en gros et dépositaire.
- Dans le cas où le Pharmacien couvre les 2 activités, il est inscrit aux sections B et C.

4.1.2 *Pharmaciens adjoints ou pharmaciens assistants*

Le nombre de Pharmaciens Adjoints sur chaque établissement est déterminé par la réglementation des quotas tenant compte du nombre de personnes accomplissant un acte pharmaceutique sur le site concerné (articles R 5124-38 et R 5124-39 du Code de la Santé Publique).

Tous les Pharmaciens (thésés) employés sur les sites de fabrication et de distribution doivent procéder à leur inscription au CNOP (Conseil National de l'Ordre des pharmaciens), y compris ceux dont le contrat est à durée déterminée d'au moins de 6 mois. Il peut s'agir d'un jeune Pharmacien qui vient d'obtenir son diplôme ou d'un Pharmacien qui n'avait pas encore été inscrit. Certains Pharmaciens du siège peuvent également être inscrits au CNOP

en tant que Pharmaciens Adjoints en fonction de leur activité (notamment ceux ayant une activité en qualité opérationnelle).

4.1.3 *Pharmaciens délégués – pharmacien(s) délégué(s) remplaçant(s)*

Le pharmacien responsable nommé délègue ses pouvoirs aux pharmaciens délégués des établissements et peut exercer une délégation occasionnelle aux Pharmaciens Adjoints désignés comme Pharmaciens Délégués Remplaçants en cas d'absence du Pharmacien Délégué.

Chaque pharmacien délégué doit mettre en place dans l'établissement sous sa juridiction une procédure de délégation de signature aux collaborateurs qualifiés habilités à signer les documents pour la libération des lots.

En France, la responsabilité de fabrication et de distribution des médicaments est confiée au Pharmacien Responsable. Il organise et surveille l'ensemble des opérations pharmaceutiques de l'entreprise pour lesquelles elle est autorisée. Il est, entre autre, habilité à signer la libération des lots.

Le Pharmacien Responsable donne délégation permanente de pouvoirs au Pharmacien Délégué de chacun de ses établissements de fabrication et distribution et délégation occasionnelle aux Pharmaciens Adjoints désignés comme Pharmaciens Délégués Remplaçants en cas d'absence du Pharmacien Délégué.

4.2 **La délégation pharmaceutique**

Dans un souci d'exhaustivité, nous allons évoquer brièvement, dans les paragraphes suivants, les modalités de délégation de la responsabilité pharmaceutique aux pharmaciens délégués et aux pharmaciens adjoints désignés comme pharmaciens délégués remplaçants chargés de l'organisation et de la surveillance des opérations pour lesquelles ils sont autorisés au sein des établissements.

Les périmètres de délégations de la responsabilité pharmaceutique sont :

- **Délégation de libération des produits finis pharmaceutiques au Pharmacien délégué et au pharmacien délégué remplaçant**

Elles sont signées par le Pharmacien Responsable, le Pharmacien Délégué et le Pharmacien Délégué Remplaçant.

- **Délégation de libération des produits finis pharmaceutiques aux pharmaciens assistants**

Les personnes concernées appartiennent à la direction qualité du site. Les lettres de délégation sont signées par le Pharmacien Responsable, le Pharmacien Délégué et le Pharmacien Assistant ayant délégation.

- **Délégation de signature des autres documents**

Pour les produits pharmaceutiques, ces délégations concernent entre autres :

- La libération des matières premières et articles de conditionnement destinés à des produits pharmaceutiques ;
- La signature des dossiers de spécification de conditionnement des AC ;
- L'agrément des fournisseurs ;
- Le basculement des documents maîtres des dossiers de lot, certificats d'analyse, bulletin d'analyse ;
- La validation des gammes de production ;
- Le basculement des gammes de pesées ;
- La vérification des résultats sur les bulletins d'analyse ;
- Les autorisations pays / produit ;
- La signature, en approbateur, des procédures et modes opératoires.

Ces délégations sont généralement formalisées sous formes de formulaires signés par le pharmacien délégué et la personne ayant délégation.

- **Habilitation à la libération**

L'habilitation à la libération peut être réalisée de diverses manières, elle diffère d'une entreprise à une autre. A titre d'exemple, pour réaliser une habilitation certains sites optent pour une double lecture des dossiers de lots entre le nouveau Pharmacien assistant et le Pharmacien déjà en charge de la libération. La personne ne sera déclarée habilitée que si 20 lots consécutifs sont évalués au même niveau par lui-même et le Pharmacien déjà en place. La liste des lots ayant servi à l'habilitation sera suivie et approuvée par le Responsable Qualité.

**DEUXIEME PARTIE : MAITRISE DE LA LIBERATION
DES LOTS DE PRODUCTION INDUSTRIELLE**

1. NOTION DE LOT PHARMACEUTIQUE

Un lot pharmaceutique est une quantité de médicaments fabriqués avec les mêmes matières premières et les mêmes ressources techniques et humaines.

La notion de lot est indispensable, elle permet de retracer avec précision tous les éléments utilisés pour la fabrication en termes de matière, de personnes, de locaux et d'équipements.

Un numéro de lot est attribué à tous ces éléments pour chaque étape de production (numéro de lot des matières premières, des articles de conditionnement, numéro de lot de fabrication et numéro de lot de conditionnement). Le but ultime de ces numéros est d'assurer une traçabilité optimale de la production du médicament.

2. DOSSIER DE LOT

2.1 Définition

[7]

Le dossier de lot regroupe un ensemble de documents et de check-lists complétés au fur et à mesure de la production d'un lot, retraçant toutes les données de sa fabrication.

Le dossier de lot est un document règlementé qui doit répondre aux exigences des BPF. Il doit être mis à jour régulièrement.

Selon les BPF, version en vigueur, les lignes directrices suivantes sont obligatoires :

- « Les documents doivent être soigneusement conçus, préparés, revus et distribués. Ils doivent correspondre aux dossiers d'autorisation de fabrication et de mise sur le marché. »
- « Les documents doivent être agréés, signés et datés par les personnes compétentes et autorisées. »
- « Les documents ne peuvent être ambigus : le titre, la nature et l'objet doivent être clairement indiqués. Ils doivent être présentés de façon ordonnée et être faciles à vérifier. Les documents reproduits doivent être clairs et lisibles. Le système de reproduction des documents de travail à partir des originaux doit garantir qu'aucune erreur n'est introduite. »
- « Les documents doivent être régulièrement révisés et tenus à jour. Lorsqu'un document a été révisé, l'utilisation par inadvertance de documents périmés ne doit pas être possible. »

- « Les documents ne doivent pas être manuscrits ; cependant, lorsqu'un document nécessite l'inscription de données, elles peuvent être écrites à la main, mais de façon claire, lisible et indélébile. L'espace réservé à ces données doit être suffisant. »
- « Toute correction apportée à un document doit être signée et datée, la correction permettant la lecture de la mention originale. Le cas échéant, le motif de la correction doit être noté. »
- « Les relevés doivent être effectués au moment où chaque action est réalisée de telle sorte que toutes les opérations concernant la fabrication des médicaments puissent être reconstituées. »

En effet, un dossier de lot est donc l'ensemble des documents, disponibles à tout moment, constituant l'historique de la fabrication, du conditionnement, du contrôle et du devenir de chaque lot.

Le dossier de lot peut être aussi bien un document papier qu'un support informatique. Dans ce chapitre nous traiterons plus en détail du dossier de lot papier. Un peu plus loin, dans la troisième partie nous parlerons du dossier de lot électronique et les différentes applications qui en découlent.

Selon les BPF, un dossier de lot doit comprendre deux dossiers, l'un de fabrication et l'autre de conditionnement :

2.2 Dossier de fabrication du lot

Un dossier de fabrication doit être constitué pour chaque lot fabriqué. Il doit être basé sur les éléments correspondants de la formule de fabrication et des instructions de fabrication approuvées. Il doit contenir les informations suivantes :

- le nom et le numéro de lot du produit ;
- les dates et heures de début, de chaque étape intermédiaire importante et de la fin de la production ;
- les initiales de(s) l'opérateur(s) réalisant les étapes critiques de la fabrication et, le cas échéant, de toute personne ayant vérifiée ces opérations ;

- le numéro de lot et/ou le numéro d'analyse, les quantités de chaque matière première réellement pesée (y compris le numéro de lot et la quantité de tout produit récupéré ou retraité qui a été ajouté) ;
- toutes les opérations de fabrication et les principaux équipements utilisés ;
- un relevé des contrôles en cours de fabrication, les initiales de(s) la personne(s) les ayant réalisés et les résultats obtenus ;
- le rendement obtenu à différentes étapes intermédiaires clé de la fabrication ;
- des notes détaillées portant sur tout problème particulier, même de détail et une autorisation signée pour chaque déviation à la formule et aux instructions de fabrication ;
- l'approbation par la personne responsable des opérations de fabrication.

2.3 Dossier de conditionnement du lot

Un dossier de conditionnement doit être constitué pour chaque lot ou partie de lot conditionné. Il doit se baser sur les éléments correspondants aux instructions de conditionnement et il doit contenir les informations suivantes :

- le nom et le numéro de lot du produit ;
- les dates et heures des opérations de conditionnement ;
- l'identification (initiales) de(s) l'opérateur(s) réalisant les étapes critiques du conditionnement et, le cas échéant, le nom de toute personne ayant vérifiée ces opérations ;
- les enregistrements des vérifications portant sur l'identité et la conformité aux instructions de conditionnement, y compris les résultats des contrôles en cours de conditionnement;
- les informations sur les opérations de conditionnement réalisées, y compris les références aux équipements et aux lignes de conditionnement utilisées ;
- si possible, des échantillons des articles de conditionnement imprimés, y compris les modèles des codes de lot, des dates de péremption et de toute surimpression ;
- des notes détaillées portant sur tout problème particulier ou évènement inhabituel, avec une autorisation signée pour chaque déviation aux instructions de conditionnement;

- les quantités et le numéro de référence ou marque d'identification de tous les articles de conditionnement imprimés ainsi que des produits vrac fournis, utilisés, détruits ou retournés en stock et les quantités de produit obtenu, avec le bilan comparatif. Lorsque des systèmes de contrôles électroniques robustes sont en place durant le conditionnement, il peut être justifié de ne pas inclure cette information;
- l'approbation par la personne responsable des opérations de conditionnement.

2.4 Pourquoi le dossier de lot ?

Le dossier de lot assure la traçabilité de l'historique d'un lot. Il permet de restituer dans sa totalité l'enchaînement de toutes les opérations réalisées sur un lot lors de sa production. De même, l'analyse du dossier de lot peut permettre de remonter jusqu'à l'origine d'un défaut en cas de problème ou de réclamation. En conséquence, si un défaut est détecté sur un produit fini et qu'il est inhérent à un défaut de matière première (MP) par exemple, les lots de ce produits finis ayant utilisés le même lot de MP pourront être facilement retrouvés isolés et contrôlés.

Le dossier de lot assure la conformité des opérations réalisées, il est une source d'informations pour le conducteur de ligne. Peut jouer le rôle de guide, il permet de suivre et de vérifier le déroulement des opérations telles qu'elles sont décrites dans les ordres de fabrication et les instructions de conditionnement.

Pour un lot de médicament, le dossier de lot peut également adosser le rôle de preuve lorsqu'il s'agit de démontrer que les éléments entrant dans sa composition et/ou les opérations réalisées pour sa production, sont bien ceux indiqués dans le dossier réglementaire. Il est aussi un moyen de s'assurer que les résultats des contrôles sont conformes aux spécifications énoncées dans ce même dossier réglementaires (dossier d'AMM).

Nous trouvons dans le dossier de lot toutes les normes préétablies, qu'il est strictement nécessaire de respecter pour être en conformité aux différentes spécifications de l'AAM.

Des mesures seront rapidement prises, si des déviations ou des valeurs hors spécification sont détectées, par le service production en collaboration avec le service assurance qualité et le pharmacien responsable, ce dernier réalise une vérification du dossier de lot avant toute décision de refuser ou d'accepter la libération du lot.

Effectivement, les BPF souligne bien cette exigence dans le chapitre 1.4 paragraphe (xv) : « *Les médicaments ne sont ni vendus ni distribués tant qu'une personne qualifiée n'a pas certifié que chaque lot de production a été produit et contrôlé conformément aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché et de toute autre réglementation portant sur la production, le contrôle et la libération des médicaments ;* » [7]

Le suivi de près du dossier de lot par des indicateurs qualités permet d'évaluer la performance du système qualité en terme de gestion des anomalies ou en nombre de lot libéré du premier coup.

2.5 Que doit-on y trouver ? Contenu du dossier de lot

[17, 18]

Activités de fabrication, conditionnement, contrôle, distribution, qualité (déviations, réclamations, stabilité, etc...). Un dossier de lot doit regrouper toute la documentation permettant :

- De reconstituer dans son intégralité le déroulement de toutes les opérations de fabrication, de conditionnement et de contrôle effectuées sur chaque lot,
- De s'assurer que ces opérations ont effectivement été réalisées en conformité avec les instructions écrites de fabrication et de conditionnement
- De s'assurer que les résultats de ces opérations, c'est-à-dire le médicament est conforme aux spécifications du dossier et qu'une décision a été prise pour la libération de ces lots.

Pour bien comprendre ce qu'un dossier de lot doit contenir, au-delà des recommandations BPF et de la réglementation en vigueur, nous allons nous baser, à titre d'exemple, sur un modèle de dossier de lot utilisé dans une industrie pharmaceutique.

A titre informatif, nous décrivons les différentes parties rentrant dans sa composition :

2.5.1 Page de garde

Dans la page de garde doit y figurer le nom du produit et son code informatique, par exemple le code GPAO (logiciel de Gestion de la Production Assistée par Ordinateur). L'opérateur remplit ensuite cette page en apposant les informations suivantes : le numéro de lot, date de fabrication, destination, marquage appliqué et date de péremption.

Cette page est toujours signée par les différents responsables : production, assurance qualité, réglementaire et sécurité, pour valider la conformité du dossier associé après l'avoir bien vérifié.

2.5.2 Corps du dossier où les informations sont apposées

C'est la partie du dossier la plus critique où toutes les opérations réalisées pour la production du médicament sont répertoriées par les différents intervenants.

Une liste d'informations obligatoires à fournir et à apposer dans le dossier de lot est définie par les lignes directrices des BPF. A titre d'exemple, sans être exhaustif : « *le nom du produit ; la dates et heures des opérations de production ; les noms et/ou initiales des différents intervenants (responsables et opérateurs des étapes importantes) ; les relevés des vérifications et les résultats des contrôles en cours de production ; des échantillons des matières premières, des articles de conditionnement imprimés utilisés, avec les modèles des codes de lot, des dates de péremption et de toute surimpression ; Etc »*

2.5.3 Ordre de fabrication

Avant qu'un atelier commence à produire un lot de médicament, il doit recevoir un ordre de fabrication spécifique à ce dernier. Cet ordre indiquera toutes les informations nécessaires concernant les matières premières et articles de conditionnements à utiliser. A titres d'exemple, un ordre de fabrication peut contenir les informations suivantes : numéro de lot du PF, numéro de l'OF, date de production et d'expiration du produit fini, condition d'exposition (réfrigérateur, ambiant ...), date de libération de lot, quantité et numéro de lot des MP et AC...

2.5.4 Opérations de conditionnement

C'est un document détaillant toutes les instructions nécessaires pour réaliser le conditionnement d'une gamme bien précise d'un médicament, donc il se veut standard et spécifique à un produit. Il existe autant de fiches de conditionnement que de références de produit.

2.5.5 Vide de ligne

Le vide de ligne (VDL) consiste en une étape de vérification, avant le début de toute opération de conditionnement, que le zone de travail est propre et débarrassée de tout contaminant du produit précédents ou éléments étrangers aux opérations de conditionnement prévues. Le processus VDL peut se faire en 3 étapes (voir figure 14) :

- Vide de ligne (Clear) : étape méthodique qui consiste à éliminer tout élément spécifique au lot de production en cours dans la zone de production.
- Nettoyage (Clean) : processus permettant d'éliminer les salissures de surface, afin d'obtenir le statut « visuellement propre ».
- Contrôle du vide de ligne et du nettoyage (Check) : étape méthodique qui consiste à contrôler qu'il ne reste aucun élément spécifique à un lot et que cette zone est propre et sèche, avant de commencer la production suivante.

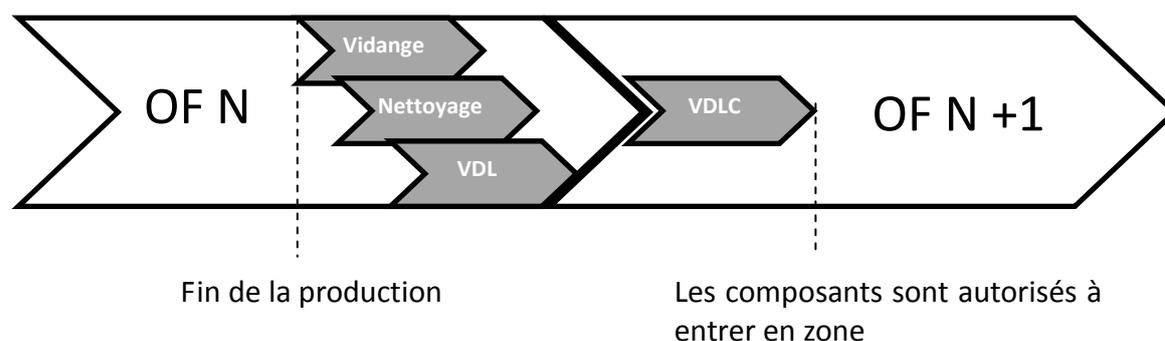


Figure 14 : Représentation schématique du processus de vide de ligne

2.5.6 Fiche de Réconciliation

Le calcul du rendement et réconciliation sont des mesures de la maîtrise des procédés de production et des indicateurs de leurs variabilités.

La réconciliation des éléments a pour but d'assurer leur présence à une limite de tolérance prédéfinie pour chaque étape de production. La réconciliation compare les quantités reçues (ENTREES) et les quantités utilisées (SORTIES), cette comparaison permet de calculer un écart selon la formule suivante : $\text{Ecart} = \text{Quantités ENTREES} - \text{Quantités SORTIES}$.

Les quantités sorties regroupe : les quantités produites + les prélèvements QA + les rejets.

Des limites d'action ou tolérances d'acceptation sont définies. En cas de dépassement, des actions immédiates sont à réaliser : recompter les rejets et vérifier les déclarations (PSO et PF). En cas de confirmation de l'écart après les actions immédiates, une notification sera ouverte pour investigation et recherche de cause racine.

2.5.7 Fiche de Rendement

Le rendement produit a pour but de contrôler la variabilité de la performance pour chaque étape de production.

Le rendement compare la quantité produite (QP) incluant la quantité échantillonnée (QS) et la quantité réceptionnée (QR). Cette comparaison permet de calculer un pourcentage d'utilisation ou rendement selon la formule suivante : Rendement (%) = $[(QP+QS)/QR] * 100$.

Pour chaque ligne, des limites (écart) sont définies sur base d'un historique. En cas de dépassement de ces limites, un événement est créé pour justifier et documenter l'écart.

2.5.8 Bulletin de contrôle (matières premières, articles de conditionnement et produits finis)

Il comprend notamment les rubriques suivantes :

- Dates du contrôle ;
- Désignation de la matière première, de l'article de conditionnement ou du produit fini ;
- Numéro d'identification du lot et mention du fournisseur ;
- Identité de la personne ayant effectué les essais ou mention permettant de l'identifier ;
- Résultats des essais avec référence aux normes d'acceptation et mention du résultat chiffré pour les essais quantitatifs ;
- Mention de la conformité ou non-conformité de la matière première, de l'article de conditionnement ou du produit fini par le responsable du laboratoire de contrôle ;
- Signature datée de ce responsable ;
- Décision d'acceptation ou de refus par le responsable du contrôle de la qualité ;
- Signature datée de ce responsable.

2.5.9 Autres documents à joindre au dossier de lot

D'autres documents peuvent être joints en annexes dans le dossier de lot. Une fiche listant l'ensemble de ces documents est jointe en fin du dossier mais qui doit être daté et signé par l'opérateur (voir figure 15).

Egalement, sont joints au dossier de lot, tous les documents justificatifs concernant les opérations effectuées, par exemple : tickets de pesée, diagrammes de stérilisation, ...

Présence des documents			
	Nbre de documents attendus	Nbre de documents joints	Visa
Documentation du vide de ligne	1		
Carte de contrôle de l'étanchéité renforcée	1		
Carte de contrôle de masse moyenne (1=suivi masse moyenne + écartype)	1		
Bordereaux trieuse pondérale (1 = bordereau entrée + bordereau sortie)	1		
Nombre d'étiquette des caisses rendues	-		
Nombre de Bon Palette Expédition rendus	-		
Nombre d'étiquette des prélèvements rendus	-		
Feuille de contrôle de l'impression jet d'encre	2		
Pages de commentaires	-		
Autres	-		
Autres	-		
Autres	-		

Figure 15 : Exemple de liste des documents à joindre en fin de dossier de lot [18]

2.6 Mettre en place un dossier de lot (Format d'un dossier type)

[17, 18]

Pour rédiger un dossier de lot type, certaines parties sont incontournables pour assurer la mention de toutes les données nécessaires à une traçabilité optimale des opérations de production. Les autres parties étant décrites dans le précédent paragraphe, nous nous focaliserons, dans celui-ci, sur le corps du dossier de lot ; Nous en donnerons une description détaillée du contenu et de la présentation. Ces éléments doivent être soigneusement détaillés dans la procédure de gestion des dossiers de lot.

✚ En-tête / Pied de page

Le dossier de lot étant un document qualité répondant aux exigences des BPF, l'en-tête et le pied de page doivent être visibles sur toutes les pages.

Les informations suivantes doivent être mentionnées sur l'en-tête de chaque dossier de lot : la dénomination (logo) du site de production ou du laboratoire ; le titre du document ; la référence du document ; le nombre de page ; la désignation de l'atelier et la date d'effectivité.

Par contre, le pied de page doit comporter au minimum la mention de confidentialité.

✚ Page de vérification et d'approbation

Cette page se présente au début du document, elle doit être avisée et signée par un flux de personne, représentant les différents services et contribuant d'une manière directe ou indirecte à la fabrication du médicament.

En premier lieu, la personne et/ou les personnes qui ont rédigé le document, puis vient le tour des vérificateurs qui peuvent également être plusieurs : superviseurs et manger de production, affaires règlementaires et représentant du service EHS. En dernier lieu, ce dossier doit être approuvé par le service assurance qualité.

C'est au moment de ce flux de signatures que les différents intervenants peuvent émettre leurs commentaires et d'éventuelles propositions de changement ou d'amélioration.

Flux de vérification et d'approbation		
<u>Rédigé par :</u>	<u>Date :</u>	<u>VISA :</u>
Représentant de production		
<u>Vérifié par :</u>	<u>Date :</u>	<u>VISA :</u>
Superviseur unité de production		
Manger production		
Manger Affaires Règlementaires		
Directeur EHS		
<u>Approuvé par :</u>	<u>Date :</u>	<u>VISA :</u>
Représentant Assurance Qualité		

Figure 16 : circuit de vérification et d'approbation

Consignes et instructions

Cette partie concerne principalement les consignes particulières en termes d'hygiène et de sécurité, à savoir : les tenues et outils de travail, les EPI (équipements de protection individuelle) qui sont indispensables à la réalisation des différentes opérations mentionnées dans le dossier de lot. D'autres instructions à titre de rappel ou de sensibilisation peuvent être rajoutées à cette partie, à titre d'exemple, des consignes documentaires pour bien remplir et compléter le dossier.

Description du matériel utilisé

Cette page reprend d'une façon résumée tout le matériel et/ou équipements qui seront utilisés pour la réalisation des opérations de production tel que décrit dans le dossier d'enregistrement ou d'AMM. Ce qui est intéressant dans cette partie c'est de regrouper toutes les spécifications et caractéristiques de ces équipements et systèmes notamment les plus critiques.

Circuit de Production

Le circuit de production décrit les étapes du procédé de fabrication. Il est présenté dans le dossier de lot sous forme de deux colonnes ; une colonne principale qui décrit le déroulement des opérations et une colonne secondaire sur le côté, où sont précisés tous les contrôles en cours.

Lors des contrôles en début de lot et en cours de production, il est nécessaire de contrôler le bon fonctionnement de certains équipements. Dans certains dossiers, les tableaux de contrôle sont présentés en fonction de leur fréquence.

Vérification avant démarrage

Avant tout nouveau démarrage, une check liste (figure 17) doit être complétée pour vérifier que toutes les opérations préalables ont été réalisées. Les personnes réalisant cette vérification doivent apposer à chaque fois leur visa et leur signature pour chaque opération réalisée.

VERIFICATIONS AVANT DEMARRAGE		RESULTAT	Visa
Nettoyage réalisé et consigné		S <input type="checkbox"/> / NS <input type="checkbox"/>	
Nettoyage multi-produit réalisé et consigné * Visa d'un responsable pour accord de démarrage		S <input type="checkbox"/> / NS <input type="checkbox"/> / NA <input type="checkbox"/>	*
Vide de ligne vérifié		S <input type="checkbox"/> / NS <input type="checkbox"/>	
Vérification du bac : composition (qté) et cohérence des documents		S <input type="checkbox"/> / NS <input type="checkbox"/>	
Vérification de la concordance des couleurs de plomb de la vanne et du couvercle pour la première forme (si NS prévenir un responsable)			
Conteneur N°			
Couleur plomb vanne de fond : JAUNE S <input type="checkbox"/> / NS <input type="checkbox"/>	Couleur plomb couvercle : VERT S <input type="checkbox"/> / NS <input type="checkbox"/>		
Conteneur N°			
Couleur plomb vanne de fond : JAUNE S <input type="checkbox"/> / NS <input type="checkbox"/>	Couleur plomb couvercle : VERT S <input type="checkbox"/> / NS <input type="checkbox"/>		
Conteneur N°			
Couleur plomb vanne de fond : JAUNE S <input type="checkbox"/> / NS <input type="checkbox"/>	Couleur plomb couvercle : VERT S <input type="checkbox"/> / NS <input type="checkbox"/>		

Figure 17 : Exemple de traçabilité de vérification avant démarrage [18]

✚ Préparation du dossier par l'atelier d'impression

Une page du dossier est dédiée à la préparation de son impression, avant toute édition il faut s'assurer de la présence de tous les éléments et informations nécessaires. La figure 18 reprend un exemple de fiche à remplir pour préparer l'impression d'un dossier de conditionnement.

✚ Codes à barres et sécurité des machines avant démarrage

Les contrôles des lecteurs des codes à barres et de la sécurité des machines sont également effectués après chaque changement d'équipe à l'aide de la fiche reprise (voir figure 19).

APPRENTISSAGE DES CODES A BARRES				
Code sur :	Etiquette Livret			Date / Visa
Fiche composant				
PCE				
Résultat du contrôle de cohérence des codes	S <input type="checkbox"/> / NS <input type="checkbox"/> / NA <input type="checkbox"/>			
Pour chaque contrôle : Noter le résultat "S" pour Satisfaisant ou "NS" pour Non Satisfaisant ou "NA" pour Non Applicable				
CONTROLE SECURITE MACHINE AVANT DEMARRAGE				
TYPES	EQUIPE 1	EQUIPE 2	EQUIPE 3	EQUIPE 4
Soufflage des pots vides				
Présence capsule				
Capsulage conforme				
Présence cuillère				
Présence étiquette				
Code barre étiquette				
Jet d'encre				
Présence vignette				
Test de détection d'un pot manquant dans l'encaisseuse ; à réaliser sur les 3 pistes				
Fonctionnement des barres de ionisantes				
Vérification tare + programmation de la TP				
DATE / VISA				

Figure 19 : Contrôle des codes à barres et de la sécurité des machines [18]

 Contrôle du conditionnement

Dans le dossier, des emplacements sont prévus pour le collage des modèles de conditionnement (un exemplaire de chaque modèle au minimum). Ces emplacements spécifiques permettent une vérification rapide par les personnes libérant les lots.

<p>Modèle de conditionnement Après vérification des impressions (conformité et lisibilité), joindre un modèle</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 sachet vide imprimé par piste - 1 étui imprimé et/ou vigneté - 1 notice - 1 étui de regroupement vigneté si applicable - 1 pastille d'inviolabilité si applicable

Figure 20 : Modèle de conditionnement pour faciliter le contrôle [18]

 Bon des palettes produites

Un bon de palette est complété pour chaque palette produite en apposant l'heure précise et la date de réalisation. Il convient également de désigner les cartons correspondant à chaque palette en apposant leurs numéros sur le bon. Toutes ces indications peuvent être exploitées pour trouver l'emplacement de chaque carton par rapport aux palettes.

BILAN QUANTITATIF			
Palettes complètes			
Nombre de palettes complètes	Quantité par palette	Total (A)	
x		=	
Palette incomplète			
Nombre de cartons	Quantité par carton	Carton incomplet	Total (B)
x		+	
		=	
Quantité produite (A+B)			
Visa			

RETRAITEMENT DES POTS	CONTENEUR 1	CONTENEUR 2	CONTENEUR 3
Nombre de pots retraités en cours de conditionnement			
VISA			

Figure 21 : Bilan quantitatif des palettes produites [18]

Bilan des Pesées

Le bilan des pesées sert à faire le calcul de rendement et de réconciliation sur le lot. Tous les tickets de pesées sont collés sur un emplacement dédié dans le dossier de lot. Les informations sont minutieusement contrôlées à chaque fin de lot en suivant une check-list (figure 22).

BILAN DES PESEES			
	Norme	Valeur	Visa
Poids moyen du lot (g)			
Nombre de poids hors norme	0		

RECONCILIATION DES DOCUMENTS PRE-IMPRIMES						
	Qté reçue X	Qté utilisée Y	Qté théorique à rendre Z = X - Y	Qté réellement rendue Norme Z	Etiquettes récupérées par l'AQP dont étiquette n°1	
					Nombre	N° étiquettes détruites
Etiquette carton			3 (n°1,2 et après dernier carton)			
Nombre de Bons Palette Expédition						-
Nombre d'étiquettes prélèvement						-

PRESENCE DES DOCUMENTS			
	Nbre de pages attendues	Nbre de pages jointes	Visa
Documentation vide de ligne	02		
Pages de tickets de pesées	-		
Page de commentaires	-		
Carte de contrôle aux attributs	01		
Liste des défauts	02		
Suivi vignettes italiennes	- / NA		
Autres	-		
	Nbre de documents attendus	Nbre de documents joints	Visa
Fiche de spécifications	01		
Bordereaux trieuse pondérale (= nombre de bordereaux)	-		
Autres	-		

Figure 22 : Bilan des pesées et réconciliation [18]

Une fois le dossier de lot constitué avec ces différentes parties vierges, le remplissage et le suivi se fait au moment de la production au fur et à mesure que les opérations avancent, de la pesée des matières premières à la mise en conditionnement finale du produit fini. Ces opérations sont décrites dans le paragraphe suivant.

2.7 Remplissage, Suivi, correction, modification et vérification

[17, 18]

➤ Cycle du dossier de lot :

Le service logistique émet un ordre de fabrication pour un lot bien précis, Ainsi commence le cycle par l'impression du dossier correspondant par le service production.

Le document est ensuite transmis dans l'atelier de fabrication par le billet du superviseur d'équipe de production. Les opérateurs de production remplissent le dossier au fur et à mesure et au même moment que les opérations avancent.

Une fois la production finalisée, le dossier sera revu dans un premier par le service production avant de le transmettre au service Assurance Qualité pour un deuxième examen.

La production vérifie la conformité des données inscrites dans le dossier par rapport aux limites du dossier de lot et/ou des procédures de production, vérifie également que ce qui est complété dans le dossier est en corrélation avec ce qui demandé au préalable, puis vérifie l'absence de case vide, l'absence d'écart, le cas échéant, des justifications seront prodiguées.

Le dossier de lot revu par la production est mis à disposition du QA Opérationnel dès lors qu'il a été revu par la production. Le QA Opérationnel effectue une revue des opérations critiques du dossier de lot selon une check-list. Si tout est conforme, le lot sera libéré par l'approbation d'une personne habilitée ; dans le cas contraire, ou des problèmes sont détectés, L'AQ en collaboration avec le service Production mèneront des investigations, le lot ne sera pas libéré avant de trouver l'origine du problème et de mettre en place des solutions correctives et préventives.

Le QA opérationnel ou le QA libération assure ensuite le transport des dossiers de lot entre le bâtiment de production et le bâtiment QA central.

➤ Circuit et suivi du dossier de lot :

Au cours de la fabrication et/ou du conditionnement, les dossiers de lot des différentes étapes sont apposés et vérifiés successivement par :

- l'opérateur de fabrication ou de conditionnement ;
- les responsables d'équipe et/ou les responsables de production et/ou les supports ;
- les techniciens assurance qualité opérationnelle ;

- les pharmaciens assurance qualité opérationnelle.

Le circuit de ces différentes étapes est décrit dans le schéma ci-dessous (figure 23).

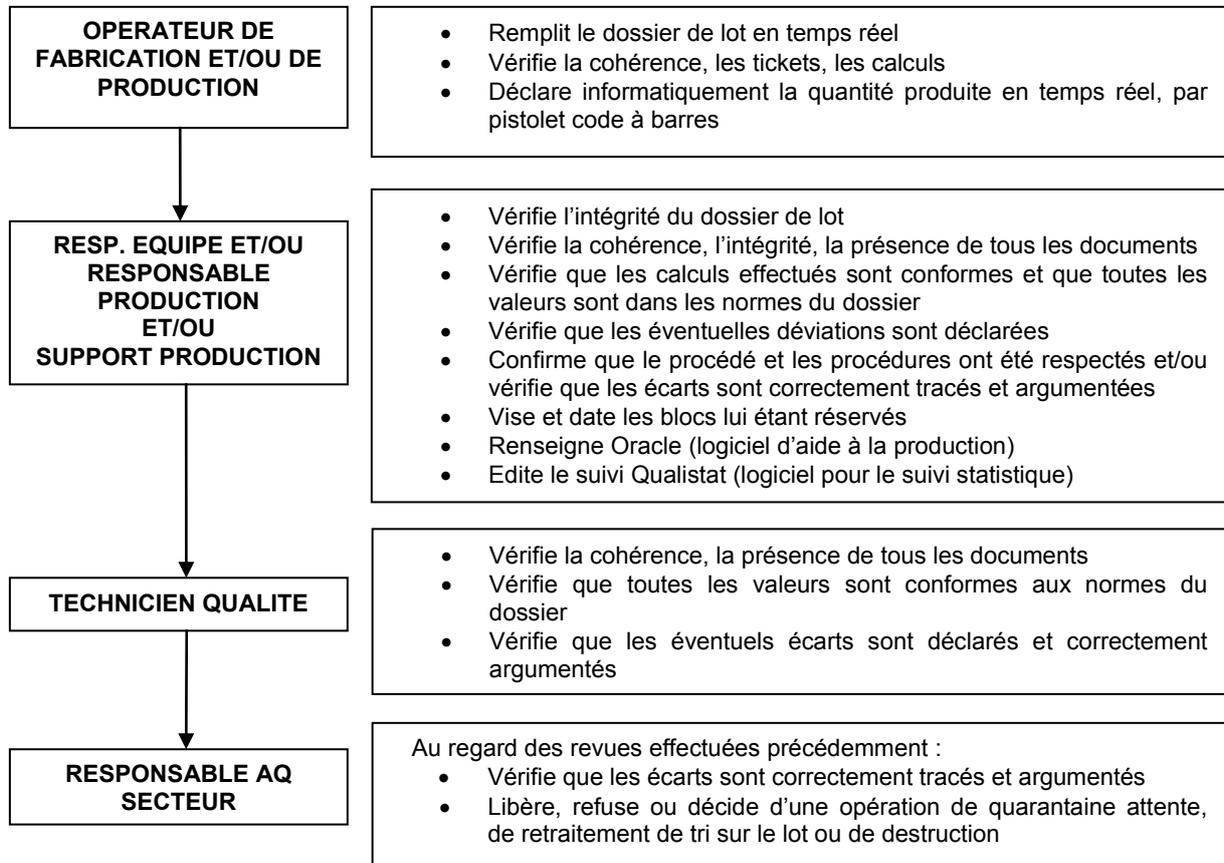


Figure 23 : Remplissage, suivi et vérification du dossier de lot

Quelques exemples de rappels Qualité (cas pratiques) sur le remplissage du Dossier de Lot (DL) sont présentés ci-dessous :

🚦 Echantillon d'articles de conditionnement joint au dossier de Lot :

Le modèle joint au DL est un élément qui permet de vérifier les mentions variables du marquage ainsi que la qualité du marquage. C'est pour cette raison qu'en cas de réglage lié à un aspect du marquage non spécifiés ou à un décalage aluminium avant le démarrage du lot, il est nécessaire de joindre au DL le modèle, après réglage, qui est représentatif des premières boites produites.

- ✚ Formulaire résultats des contrôles en cours sur lesquels sont collés les tickets de pesée :

Il existe une zone d'observation en dessous de la zone où les résultats de conformité du ticket de poids sont renseignés. Cette zone doit être complétée dans différents cas de figure : Un abandon de pesée, une anomalie sur un ticket de pesée (Mauvaise impression du ticket, Justesse hors normes,...etc).

- ✚ Exemples de renseignements à apposer impérativement dans le cahier Qualité affecté à chaque zone qui est également dénommé cahier de zone :

- Pour chaque arrêt machine, l'opérateur doit noter l'heure, le n° de carton concerné (avec numéro de la caisse en cours) et apposer son visa.
- Les anomalies et incidents survenus au cours du lot, avec :
 - Description de l'anomalie et n° carton concerné ;
 - Recherche de la cause ;
 - Descriptions de l'action correctrice mise en œuvre ;
 - Descriptions des contrôles remontants réalisés ;
 - Description des contrôles de redémarrage.
- Les interventions des personnes extérieures à l'atelier (maintenance, calibration, entreprises extérieures), les personnes intervenantes doivent noter l'heure d'intervention, la durée, le motif et le carton concerné.
- Les nettoyages (nettoyages de fin de journée, fin d'équipe, et fin de lot) et vides de ligne.
- Les changements de format et vérifications de nettoyage associés.

3. LA LIBERATION PHARMACEUTIQUE

3.1 Définition

[19]

La libération consiste à réaliser une revue de l'ensemble des documents et à prendre une décision en conséquence sur le devenir de chaque lot. Elle doit être réalisée par une personne qualifiée. Le résultat conforme donne lieu à l'émission d'un certificat de libération de lot permettant la circulation du lot sur l'ensemble du marché européen ou à l'exportation.

La question de la libération de lot de médicaments fabriqué est abordée à plusieurs reprises dans les EU-GMP :

- Une personne qualifiée doit certifier dans un registre ou tout document équivalent, au moment où les opérations sont effectuées et avant toute libération, que chaque lot satisfait aux dispositions de l'article 51 de la directives 2001/83/EC (l'article 51 décrit les responsabilités de la personne qualifiée pour la libération de lot), nous avons déjà abordé cette notion dans la première partie de ce document.
- Les zones de stockage doivent être de taille suffisante pour permettre un stockage ordonné des différentes catégories de produits, dont les produits libérés et les produits refusés.
- Des procédures écrites pour la libération ou le refus des produits et des matières doivent être établies et tout particulièrement pour la libération et pour la vente du produit fini par la personne qualifiée.
- Les produits réceptionnés et les produits finis doivent être mis en quarantaine, physiquement ou administrativement, immédiatement après leur réception ou leur fabrication, jusqu'à leur libération en vue de leur usage ou de leur distribution.
- Les contrôles effectués doivent être enregistrés et les enregistrements comprennent une décision claire d'acceptation ou de refus (ou tout autre décision sur le statut du produit) et la signature, datée, du responsable désigné.

- Le donneur d'ordre doit s'assurer que tous les produits fabriqués et les matières qui lui sont livrés par le sous-traitant répondent à leurs spécifications ou qu'ils ont été libérés par une personne qualifiée.

La libération est ainsi un acte réglementé pour lequel les responsabilités sont clairement définies.

3.2 Le processus général de libération

[19, 20]

Nous nous focaliserons dans cette partie sur ces deux points suivants :

- Au parcours des dossiers de lots de fabrication et de conditionnement et à leurs modalités de traitement, (voir Annexe 3) ;
- Au système de gestion des anomalies qui viennent perturber le flux, avec comme conséquence un ralentissement du processus normal et un allongement du temps de cycle.

3.2.1 Le flux des dossiers

Ci-dessous, un schéma retraçant le parcours d'un dossier de lot :

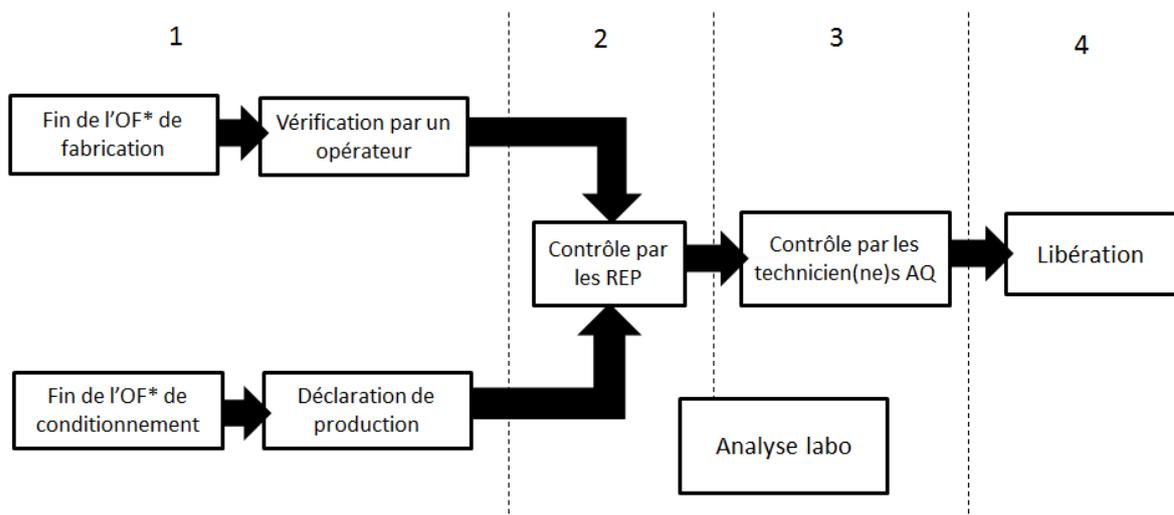


Figure 24 : Flux des dossiers après production [20]

OF* : Ordre de Fabrication sont destinés à donner l'ordre à un atelier de production pour réaliser une fabrication donnée dans les quantités prescrites et pour une date fixée. Un OF est défini par un produit, une quantité et une date.

Les étapes sont détaillées de la manière suivante :

Une vérification croisée de la conformité du dossier sera réalisée à l'étape 1, à la fin d'une fabrication, par un opérateur autre que celui ayant réalisé les opérations de production.

Le dossier est ensuite contrôlé à l'étape 2, par le Responsable d'Equipe de Production en charge de la ligne concernée. Il réalise une vérification du processus et de la documentation impliquée pour s'assurer que toutes les déviations survenues lors de la fabrication ont été convenablement gérées.

Dans l'étape 3, le dossier est transféré en Qualité où les techniciens qualités font une vérification complémentaire. Il réalise également le contrôle d'échantillons représentatifs de chaque lot conditionné puis ils les stockent dans la pharmacothèque.

Le dossier sera mis en libération, dès lors que les contrôles sont terminés et statués conformes par le laboratoire d'analyse.

Durant l'étape 4, en fonction des commentaires émis par le technicien qualité, et si aucune déviation n'est détectée dans le dossier, la décision d'accepter ou de refuser le lot revient à la personne qualifiée et habilitée à libérer les lots pharmaceutiques. Cette opération se fait à l'aide d'un logiciel de gestion du laboratoire d'analyses, le LIMS qui est interfacé avec celui de la production GPAO. Une fois que le lot est accepté dans le LIMS, l'information sera communiquée automatiquement dans la GPAO pour commencer à préparer l'expédition. Faisant suite à cette étape, un bulletin d'analyse sera imprimé et joint au dossier de lot, qui après libération, sera archivé par le technicien qualité.

3.2.2 Les interférences dans le flux

Pour bien maîtriser le flux du dossier de lot et ainsi réduire les temps de libération il est nécessaire de se focaliser sur les différents éléments qui viennent perturber le bon déroulement de ce flux.

Par conséquent, lorsque un défaut vient bloquer la libération, le dossier doit remonter le flux normal jusqu'à atteindre l'étape à laquelle le problème pourra être résolu. Le temps alloué à

la résolution de ces problèmes ralentit alors la chaîne de libération, le flux de ces dossiers mais aussi celui des autres dossiers.

Globalement, la détection d'un défaut, ayant un impact potentiel sur la qualité du produit, déclenche une procédure d'isolement et de mise en quarantaine dans le logiciel LIMS. Une investigation sera alors menée pour évaluer l'anomalie et son impact avant de décider sur devenir du lot. A titre d'exemple, si un problème est détecté sur un lot de produits finis, la première étape consistera à faire un sondage pour évaluer l'étendue du problème sur le lot entier ou une partie seulement. Pour la deuxième étape, il sera réalisé un tri pour retirer les parties non conformes des parties encore conformes. Les unités non conformes statuées retraits seront remises dans le processus de fabrication pour corriger le défaut, ceci en ajoutant des contrôles supplémentaires pour s'assurer de la qualité du produit final.

Dans certains cas, quelques blocages lors de la libération dans le LIMS peuvent allonger le temps du flux. Les causes racines peuvent être liées à des origines différentes :

- Aux opérations de production ou d'assurance qualité de routine, à titre d'exemple des tests non saisis dans le système informatique.
- Aux systèmes informatisés : défaut dans le transfert d'information entre les différents logiciels (LIMS/GPAO par exemple)
- Au laboratoire d'analyse : tests non réalisés, contrôle non finalisé, transfert des résultats du PSO vers ceux du PF non effectué, ...

Le temps imparti dans l'activité quotidienne des différents acteurs et le degré de priorité accordé à la gestion du dossier de lot ont également un impact sur le flux et la libération. Les temps sont différents entre les deux services de qualité et de production, en AQ, le traitement des dossiers de lot représente une grande partie de l'activité quotidienne. Par contre en production, les superviseurs de production étant constamment sollicités, le temps qu'ils allouent aux dossiers est inférieur est souvent perturbé.

Pour finir, à signaler également une mauvaise disposition physique des locaux des services qualité et des ateliers de production n'optimise pas la fluidité du flux. Leur séparation ou leur distance peut constituer un obstacle au transfert des dossiers et des informations entre les deux services.

3.3 Organisation pratique

[18]

La fabrication, le conditionnement et les analyses au laboratoire des produits finis ou vrac sont documentés dans le dossier de lot. Après conditionnement, les produits sont stockés en zone quarantaine (magasin). L'ensemble des opérations est assisté par des outils informatiques de gestion, à titre d'exemples : GPAO, LIMS, Phénix, Géode... ces applications seront détaillées dans la partie 3 du présent document.

L'organisation pratique à adopter, pour réaliser ces différentes opérations, passe par les étapes suivantes.

3.3.1 Etapes de la revue des dossiers de lot

Si nous prenons l'exemple d'une fabrication de sachet, les points à contrôler par les différents services sont indiqués dans la check-list ci-dessous (figure 25 et annexe 4).

Cette disposition permet de voir rapidement et clairement les problèmes rencontrés. L'animateur d'équipe a pour rôle de contrôler cette page. Après vérification du dossier, il vise ce chapitre.

Les techniciens assurance qualité s'engagent à avoir vérifié tous ces points en visant le document pour chaque dossier de lot.

A la libération cette check-list est visée par le pharmacien libérateur et archivée avec le dossier de lot. La personne qualifiée (Pharmacien libérateur) effectuera également les tâches suivantes :

- Examine le dossier, et renseigne le relevé des anomalies de dossier si nécessaire ;
- Retourne le dossier si nécessaire à la production ;
- Clôture, en collaboration avec la production, des déviations décelées en cours de processus.

REVUE DOSSIER DE LOT

Produit			Vérif. Resp. Equipe	Vérif. A.Q.P.
Article				
N° lot				
Dossier de mélange / Fabrication	Noter la date de fabrication			
	Vérifier les N° de Pb et N° de conteneur		X	X
	Vérifier les opérations préliminaires et accord des utilisations Box après nettoyage		X	
	Vérifier que toutes les valeurs sont conformes aux normes		X	X
	Vérifier les calculs (différence de poids conteneur...)		X	
	Vérifier la présence conformité de tous les documents (feuille suivi de lavage, feuille mélangeur, fiche réconciliation...)		X	X
	Vérifier la présence des visas, l'absence de lignes non remplies		X	
	Valider et Vérifier les dates de péremption sur Oracle		X	
	Vérifier les quantités ingrédients et produits dans Oracle		X	
	Editer la fiche de suivi des matières engagées et générées		X	
	Présence d'une fiche écart (O/N/NA), si oui noter le nombre			
Produit Fini			Vérif. Resp. Equipe	Vérif. A.Q.P.
Article		Ligne		
N° lot		N° de la Forme /		
Dossier de conditionnement	Noter la date de péremption, Vérifier durée de validité sur Oracle			
	Calculer le rendement et justification si besoin		X	
	Vérifier la présence de tous les documents nécessaires et listés (fiche composant, suivi vignettes italiennes, V.D.L....)			X
			X	
	Vérifier la concordance entre la qtité produite et celle indiquée sur la fiche composant		X	
	Vérifier la réconciliation des étiquettes cartons,bandes, calques...		X	X
	Vérifier la cohérence des AC avec la fiche composant et / ou Oracle			X
	Vérifier le marquage par rapport à la fiche Spec. (JE, vignette, complexe)		X	X
	Vérifier la présence et la conformité du modèle de conditionnement		X	
	Vérifier le V.D.L. (réalisation / vérification, type)		X	X
	Vérifier les contrôles sécurité machine début de lot (éjection, CAB...)		X	
	Vérifier que toutes les valeurs dans le dossier sont dans les normes indiquées		X	X
	Vérifier les tickets de pesés, le bilan, calcul de la tare si applicable		X	X
	Vérifier le bilan TP (Programme, Tare, qtité acceptée > qtité réalisée)		X	X
	Vérifier les contrôles en cours et/ou les cartes de contrôles (contrôle de masse, d'étanchéité, écart type...)		X	X
	Vérifier la présence des visas, l'absence de lignes non remplies		X	
	Vérifier la conformité de l'échantillonnage avec LIMS			X
	Vérifier les commentaires		X	X
Présence d'une fiche écart (O/N/NA), si oui noter le nombre				
Passer l'O.F. en statut terminé		X		
Date et Visa	C.D.P.	PROD.	Technicien A.Q.P	Libération

Se rapporte au mode opératoire AY-MO-00614

Figure 25 : Exemple de check-list de vérification du dossier de lot [18]

3.3.2 Examen des résultats de contrôle analytique

Le responsable contrôle qualité contrôle les résultats d'analyse et déclare la conformité du produit, puis transmet les résultats à l'Assurance Qualité Production sous forme de bulletin analytique papier.

3.3.3 Prise de décision sur le statut du produit

La personne qualifiée statue sur l'acceptation ou non du produit, au vu des éléments suivants :

- Utilisation d'un master de production approuvé et en vigueur ;
- Dossier de fabrication visé par la production et vérifié par un technicien AQP (inclut les résultats des contrôles en cours et des réconciliations) ;
- Déviations éventuellement associées clôturées ;
- Fiches d'enquêtes analytiques éventuellement associées ;
- Résultat de contrôle analytique visé par le responsable Contrôle Qualité ou une personne déléguée (via LIMS) si cela est applicable.
- Dossier de conditionnement visé par la production et vérifié par un technicien Assurance Qualité Production (AQP) ;
- Décision d'acceptation prise sur le semi-fini, et remarque associée (via LIMS) si cela est applicable.

Lors de la prise de décision pour la libération, la personne qualifiée réalise les opérations suivantes:

- Il effectue les opérations informatiques nécessaires dans LIMS, afin que la décision prise soit appliquée au stock du produit via GPAO, Il peut mettre le lot dans différents statuts : accepté, refusé ou en quarantaine (voir figure 26) ;
- Il vise et date le dossier de lot à l'emplacement réservé à cet effet (si applicable) ;

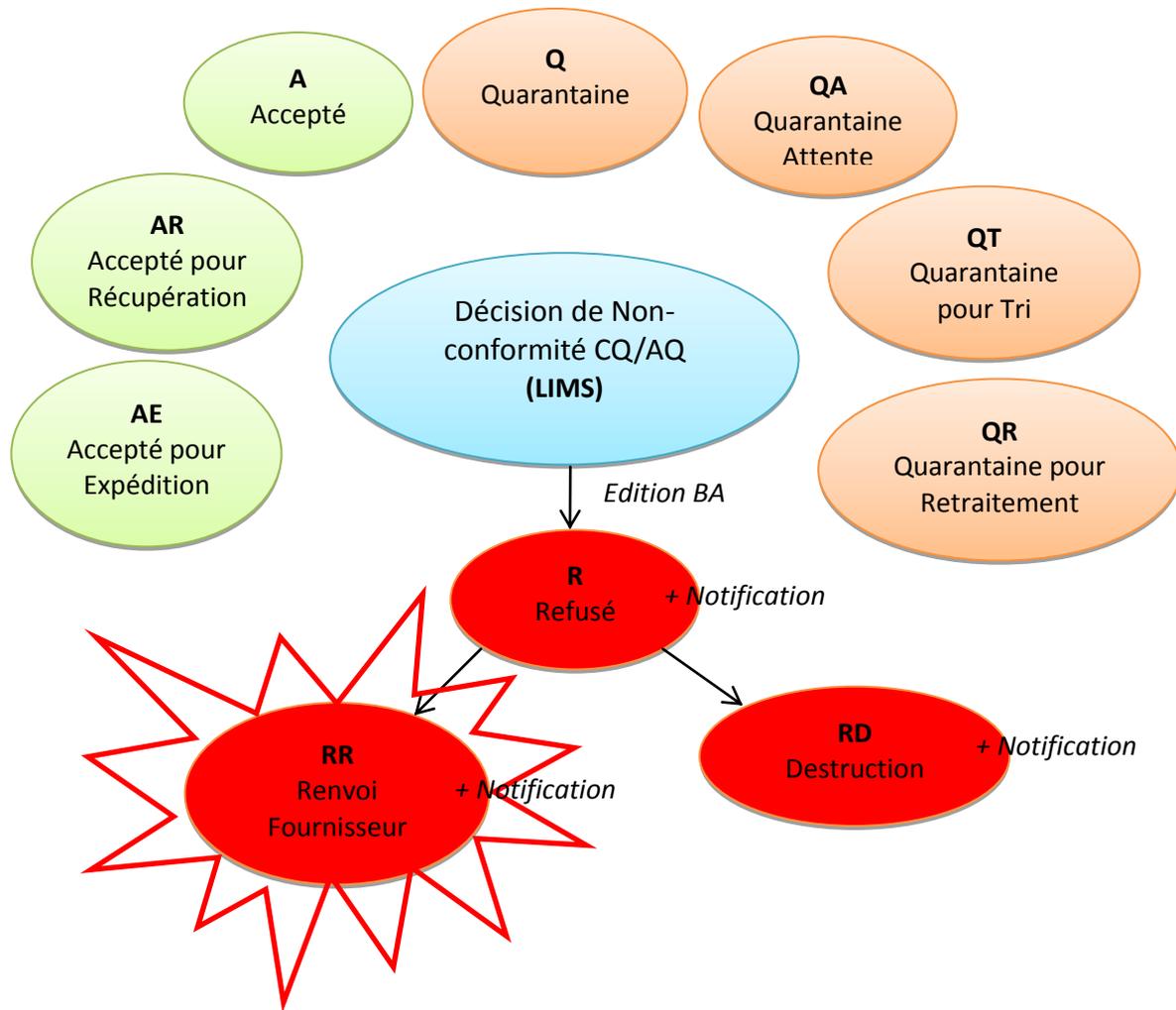


Figure 26 : Les différents statuts du lot avant libération [18]

3.3.4 Certificats de conformité

Lors de l'acte de libération dans l'outil informatique LIMS, un certificat d'analyse et de conformité est automatiquement généré. Pour toute demande spécifique, un certificat manuel peut être émis (ex : envoi de matière première à l'extérieur pour essai). Ce certificat est transmis aux clients à leur demande.

Concernant les produits expédiés en vrac vers d'autres sites en vue de leur conditionnement, le certificat est transmis au site receveur, avec le cas échéant des informations complémentaires sur la fabrication du lot, prévues contractuellement.

3.3.5 Archivage des dossiers de lot

Le dossier complet comprend : la partie fabrication et conditionnement avec le bulletin de contrôle analytique, les déviations et les fiches d'enquête analytique le cas échéant.

L'ensemble des dossiers sont archivés au local d'archivage selon la procédure en vigueur et pendant une période d'une durée égale à la validité du lot concerné, augmentée d'au moins un an. Tout moyen d'archivage peut être utilisé à condition que les documents soient rapidement accessibles et puissent être reproduits.

4. AMELIORER LE CIRCUIT DE VERIFICATION ET D'APPROBATION

[17, 19, 20]

La maîtrise du processus de libération pharmaceutique passe dans un premier temps par l'optimisation des délais de traitement des dossiers pour contribuer efficacement au respect des « Lead Time » ou cycle de production, dans un deuxième temps cela passe par une amélioration des relations client-fournisseurs internes pour minimiser au maximum les contraintes de planification.

Beaucoup de difficultés sont rencontrées pour atteindre l'objectif qualité de remplissage des dossiers de lot. Afin d'agir plus efficacement sur les causes de perturbation du flux de libération et pour améliorer la lisibilité des indicateurs qualité, il est fort recommandé de se focaliser sur les incidents ayant un impact fort sur le flux des dossiers de lot, et par conséquent sur le lot lui-même.

La maîtrise de la libération est également étroitement liée aux méthodes et outils documentaires utilisés, ainsi qu'au traitement physique des dossiers.

Nous développerons certains de ces solutions et dispositifs, de plus en plus répandus et utilisés dans les sites de production pharmaceutique pour améliorer leur circuit de libération.

4.1 Optimiser les délais de traitement des dossiers

Les délais de traitement des dossiers sont optimisés par la mise en place d'une **stratégie de simplification et de standardisation** des dossiers de lot sous un format type préétabli

(format décrit dans les chapitres précédents). Cela permet de simplifier l'enregistrement des opérations, faciliter la vérification et la relecture.

Autres pistes qui peuvent également contribuer à l'optimisation des délais : l'amélioration du « Mindset » et l'implication du personnel ; la connaissance, la simplification et l'intégration des étapes critiques du dossier d'AMM dans le dossier de lot ; faciliter l'accessibilité du personnel aux procédures et modes opératoires nécessaires à la réalisation des tâches.

➤ Implication du personnel :

Le chef d'équipe de production est responsable du dossier de lot et de sa bonne utilisation. C'est un moyen très efficace, comme nous l'avons déjà évoqué dans les paragraphes précédents, non seulement pour tracer tout ce qui a été effectué mais aussi pour donner les instructions nécessaires aux opérateurs. Ces derniers sont très sensibles vis-à-vis du contenu du dossier de lot.

Il convient alors avant la mise en place de chaque dossier de lot, de récolter un maximum d'informations venant du terrain, de bien comprendre les besoins de chaque atelier, de prendre en considération toutes les remarques malgré leur différence d'un atelier à un autre. Le challenge est donc de composer avec standardisation et particularité de chaque équipe.

Le meilleur moyen d'y parvenir est d'impliquer toutes les personnes, utilisant le dossier de lot, tout au long de sa conception. Il est difficile d'être contrarié par quelque chose dont nous étions à l'origine.

➤ Etapes Critiques du dossier d'AMM résumées dans le dossier de lot :

Il est indispensable que le dossier de lot soit conforme au dossier d'AMM, tous les dossiers de lot doivent être totalement alignés avec toutes les AMM, variations et autres procédures réglementaires touchant de près ou de loin au même produit.

A ce sujet, lorsqu'un produit se présente sous différentes formes, son dossier de lot peut regrouper toutes ses formes alors qu'un dossier d'AMM peut exister pour chacune. C'est-à-dire plusieurs dossiers d'AMM pour un seul dossier de lot.

En effet, malgré la variation des informations déposées, le dossier de lot doit reprendre les éléments les plus critiques et les plus contraignants, en utilisant la technique du pire des cas

« worst case ». A titre d'exemple, le nombre d'échantillon à contrôler peut différer d'une forme à une autre. Dans ces conditions, la référence qui sera reprise dans le dossier de lot sera le nombre d'échantillon le plus grand.

➤ Facilité l'accessibilité aux procédures :

L'une des pistes qui pourrait être exploitée pour rendre la documentation facile d'accès, est la mise en place de logiciel de gestion documentaire. Ce type d'application est très efficace pour l'organisation et la centralisation des différents documents qualifiés (procédures, modes opératoires, formulaires, instructions ...). Ceci permettrait désormais de les rendre facile d'accès sur tous les ordinateurs de la zone de production, et inciterait ainsi le personnel de production à les consulter régulièrement.

Toutes les opérations réalisées dans les ateliers sont décrites par ces documents, notamment les activités en lien avec le dossier de lot. C'est pourquoi, la mise à jour des dossiers de lot est intimement liée au processus de gestion documentaire pour toujours être en conformité et éviter les écarts documentaires qui peuvent ralentir le flux des dossiers.

4.2 Sécuriser le circuit de vérification à tous les niveaux

Un ensemble de dispositifs peuvent être mis en place pour sécuriser le circuit de vérification :

➤ Qui fait quoi ?

Il est essentiel de déterminer qui fait quoi dans le dossier : opérateur, responsable d'équipe, opérateur AQP, responsable AQP. Le responsable d'équipe est tenu de vérifier les dossiers à la fin des opérations ; Tous les intervenants sont formés au remplissage et au contrôle du dossier de lot.

➤ Cahier de route

Il existe plusieurs outils documentaires pour améliorer la traçabilité et le remplissage des dossiers de lot. Nous citerons l'exemple des cahiers de route qui sont fixés dans les ateliers pour ne pas les déplacer. Le cahier de route sert à mentionner toutes les opérations

effectuées (nom du produit et son numéro de lot, début et fin de fabrication, début et fin du nettoyage, VDL, arrêt, maintenance ...etc).

Le but ultime est de pouvoir retracer les tâches de chacun à n'importe quel moment et endroit de l'atelier. Etant donné que les ateliers tournent régulièrement en « 3 x 8 », le cahier de route est un excellent moyen de tracer à chaque changement les successions d'équipes.

Pour le dossier de lot, le cahier de route reste toujours une source d'information et de vérification pour s'assurer de la réalisation des différentes opérations, ou un historique à exploiter en cas de problème.

➤ Mise en place d'ordinateur sur ligne

La finalité de cette démarche est d'avoir la capacité d'éditer des fiches spécifications pour la vérification sur ligne afin d'anticiper certaines anomalies. Toutefois, cette approche demande de grands investissements.

➤ Utilisation de logiciels de suivi

La transition du papier à l'électronique devient au fur et à mesure inéluctable, les industriels sont de plus en plus friands par rapport aux différentes applications proposées. Effectivement, ces systèmes informatisés peuvent améliorer la rapidité de transmission et d'analyse des données, peuvent les conserver plus longtemps et avec plus de sécurité. Néanmoins, ces systèmes doivent suivre des processus de validation qui peuvent être tout autant contraignant.

Voici quelques exemples de certains logiciels les plus utilisés en production, ce sujet sera repris avec plus de détails dans la troisième partie de cette thèse.

- Logiciel EVISENSE : utilisé pour le suivi mesures températures et/ou humidité relative dans les ateliers et les étuves (Laboratoire, Réception, centrale de pesée ...)
- Logiciel GPAO « ORACLE » : systèmes de Gestion de la Production Assistée par Ordinateur. C'est un logiciel de planification de la production en prenant en compte tous les moyens nécessaires en termes de matières (entrées et sorties), de personnel disponible, d'équipements et d'ateliers à utiliser. Ce logiciel donne une traçabilité optimale de tous les lots de l'arrivée des MP jusqu'à la sortie du PF.
- Logiciel GMAO : système de Gestion de la Maintenance Assistée par Ordinateur. Ce système permet d'avoir un suivi très détaillé des maintenances de tous les

équipements, il permet de planifier les interventions en intégrant les contraintes de ressources, de créneaux de production et de gestion des risques.

- Logiciel de suivi des heures de travail : Sont des logiciels de suivi des heures de travail pour permettre d'optimiser la productivité et de calculer le coût du travail. Ainsi, tous les arrêts, les pauses, les absences sont répertoriés et exploités par les ressources humaines pour améliorer le suivi.

4.3 Maîtrise des spécifications en vigueur et de l'impact des déviations

Lors de la revue du dossier de lot par les techniciens assurance qualité production (AQP), il est nécessaire de faire la différence entre les anomalies de remplissage de type documentaire et les anomalies ayant un impact direct sur la qualité. Ceci permet de mieux prioriser les actions envers les problèmes ayant le plus d'impact.

➤ **Les anomalies de type documentaire :**

Ces anomalies n'ont aucun impact qualité sur le produit et sont donc considérées comme mineures.

Elles ne doivent pas bloquer le flux du dossier et par conséquent être résolues immédiatement, soit directement par le technicien assurance qualité soit en prise directe avec le chef d'équipe quand il est disponible, soit le cas échéant, proposer le dossier à la libération puis rectifier l'anomalie ensuite.

➤ **Les anomalies ayant potentiellement un impact direct sur la qualité du produit :**

Ces anomalies sont considérées comme majeures/critiques. Cependant, elles doivent bloquer au minimum le flux du dossier et, par conséquent, être résolues au plus tôt à l'issue d'une réunion quotidienne spécifique ou en direct avec le chef d'équipe.

Elles seront suivies au sein de l'AQP et diffusées sous forme d'indicateurs qualité mensuels. Afin d'appréhender la différence entre ces différentes anomalies, certains exemples, la liste n'étant pas exhaustive, sont regroupés dans le tableau ci-dessous.

Anomalies non bloquantes	Anomalies bloquantes
<ul style="list-style-type: none"> - Erreur/ Absence de retranscription (numéro de lot, de carton.) - Erreur de quantité (feuille de pesée, feuille qualitative...) - Type de VDL réalisé égal à l'attendu mais différent du VDL renseigné - Manque visa opérateur/chef d'équipe - Erreur de numéro de conteneur mais plombs conformes - Manque document de détermination des paramètres de trieuse pondérale - Surcharges non validées - Erreur de calcul - 	<ul style="list-style-type: none"> - VDL réalisé différent du VDL attendu - IPC non renseigné (étanchéité, contrôle de conditionnement...) - Relevés environnementaux en zone d'arrêt sans arrêt de la production - Oubli de changement de tare - Erreur de numéro de conteneur et erreur de plomb - Pas de justification d'une qualification - Manque explications dans le dossier de lot suite à une anomalie de production - Absence de document nécessaire à la libération -

Lorsque la situation des anomalies de remplissage sera stabilisée au-dessus des objectifs préétablis, la classification et la gestion des anomalies pourront évoluer en fonction de l'expérience acquise et de l'analyse de risque. Ceci permettrait d'optimiser le traitement des anomalies mineures dans une perspective d'amélioration continue.

5. RAPPEL DE LOT

La notion de dossier de lot trouve son plein intérêt lors de cet exercice car en cas de problème (réclamation, rappel de lot...), on peut ainsi retrouver l'historique de chaque lot fabriqué ou conditionné. Il est donc très important de bien renseigner le dossier de lot en consignnant toutes les informations au fur et à mesure de l'avancement des opérations.

Un rappel est le retrait d'un ou plusieurs lots du réseau de distribution, suite à l'identification d'un défaut en production, ou en distribution, ou en stabilité du produit, d'un problème potentiel de sécurité ou réglementaire, ou tout autre problème rendant le produit impropre à l'utilisation.

La coordination des opérations au niveau du site de production est réalisée par le Pharmacien délégué ou le Pharmacien délégué remplaçant. En cas de rappel, en dehors des heures normales de production, la première personne contactée est le Pharmacien de permanence.

Le Pharmacien délégué ou le pharmacien délégué remplaçant du site de fabrication est responsable par exemple des actions suivantes :

- Mettre en œuvre une investigation relative au défaut constaté et assurer son évaluation ;
- Constituer si nécessaire un comité local, qui analysera et évaluera la situation ;
- Faire suivre l'information au département qualité et aux responsables hiérarchiques
- Définir et exécuter les actions correctives ou préventives requises, approuvées par la direction.

Toute décision de rappel est de la responsabilité d'une personne qualifiée qui est généralement le responsable qualité du site, en collaboration et après discussion avec la direction. Le responsable qualité peut également parfois assurer la communication avec les autorités locales.

**TROISIEME PARTIE : LIBERATION PARAMETRIQUE ET
ELECTRONIQUE**

1. LIBERATION PARAMETRIQUE

1.1 Principe

L'organisation Européenne de la Qualité définit la libération paramétrique comme étant : « Un système de libération visant à assurer que le produit offre la qualité voulue à la lumière des données recueillies pendant le procédé de fabrication et conformément aux exigences spécifiques des BPF relativement à la libération en fonction des paramètres. »

Le principe est donc d'offrir une possibilité de réduire les contrôles de routines des produits finis en autorisant la libération paramétrique pour certains paramètres prédéfinis. Cette autorisation est accordée par les autorités compétentes. Cependant, les industriels souhaitant pratiquer une libération paramétrique doivent être en conformité avec la réglementation en vigueur.

1.2 La libération paramétrique et la gestion de la qualité

La gestion de la qualité de façon préventive telle qu'elle est recommandée par les ICH et les ISO 9000, offre un terrain propice à la mise en place d'une libération paramétrique.

Il est concevable que certains contrôles de routine des produits finis ne seront plus réalisés. De ce fait, il est indispensable de s'assurer de l'efficacité du procédé et de sa capacité à atteindre les résultats escomptés.

La maîtrise du procédé de fabrication étant cependant un prérequis incontestable à la libération paramétrique, les ICHQ8 recommande une documentation précise de toutes les étapes de développement du produit et de son procédé de fabrication.

La connaissance approfondie du procédé doit permettre de déterminer les paramètres sensibles pouvant altérer la qualité du produit ou refléter la performance du procédé. L'étude de ses paramètres et de leurs impacts permet, en combinaison avec les recommandations ICHQ9 en terme de gestion et d'analyse de risque, de mettre en place une stratégie de contrôle pouvant être un prérequis pour la libération paramétrique.

1.3 Démarche vers une libération paramétrique

[21]

Les autorités compétentes peuvent donc autoriser la libération paramétrique comme une alternative opérationnelle à des contrôles de routine pour la libération d'un médicament.

L'exemple le plus représentatif reste le contrôle de stérilité réalisé en routine sur médicaments stérilisés en phase terminale. Dans ce cas, la libération de chaque lot est basée sur le contrôle, durant l'opération de stérilisation, de certains paramètres spécifiques préétablis à savoir le temps, la pression et la température. Ces paramètres sont surveillés avec une haute précision, leur conformité aux spécifications reflète une assurance de la stérilité.

La démarche de libération paramétrique pour les produits stérilisés doit être inhérente à un processus de stérilisation validé, incluant toutes les spécifications et les références des tests associés.

Parmi les exigences de l'annexe 17 des EU-GMP, pour approuver une requête de libération paramétrique, est la réalisation d'une analyse de risque pour mitiger l'impact de libérer un produit non stérilisé.

Certains textes de cette même annexe abordent le fait que la libération paramétrique ne peut pas être concevable que pour les médicaments stérilisés en phase terminale par des rayonnements ionisant. Ils évoquent la possibilité d'élargir ce concept de libération à la totalité des produits stériles, y compris ceux dont le processus de production fait appel à un procédé de filtration stérilisante et de remplissage aseptique.

D'une façon plus générale, il est permis de s'interroger sur la possibilité d'étendre ce concept vers d'autres formes de médicaments, à savoir comprimés ou pommades, par exemple.

Quelques pistes d'évolution, étayées par une réglementation européenne et internationale ouverte à l'innovation, s'avèrent des plus encourageantes. L'une d'elles serait un élargissement du domaine d'action vers le remplacement d'autres essais, que celui de stérilité, sur les produits finis.

Comme déjà évoqué dans le paragraphe précédent, cette évolution a été prise en considération dans l'annexe 17 des EU-GMP. Au départ de son adoption, ce texte aurait pu être intégré à l'annexe relative à la production des médicaments stériles, puisque aujourd'hui c'est la seule application de la libération paramétrique autorisée et reconnue.

C'est qu'en 2001 qu'il a été décidé de l'adopter à part entière, sous cette forme car basée sur les travaux du PIC/S (pharmaceutical inspection convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme), dans le but de ne pas restreindre la libération paramétrique au seul remplacement du test de stérilité.

L'EMA (European Medicine Agency), en 2008, a présenté un document de réflexion relatif à la libération paramétrique. Ce document propose de revoir ligne directrice de l'annexe 17 des EU-GMP, qui a jusqu'à lors le seul rôle d'exposer les grandes lignes des exigences à satisfaire pour les demandes de libération paramétrique, et ne se focalise que sur le remplacement du test de stérilité, demande la plus fréquemment déposée. La possibilité d'élargir le concept à d'autres formes y était avérée mais brièvement analysée.

Toutefois, avec le l'avènement des guides ICH Q8, Q9, et Q10, les textes relatifs à la libération paramétrique, ont été poussées plus avant, de par cette proposition d'extension dudit sujet à d'autres procédés que la stérilisation.

Une mise à jour de cette ligne directrice devrait prendre en considération ces textes ICH et en clarifier le suivi par un industriel souhaitant introduire un remplacement des contrôles sur le produit fini par une stratégie de suivi paramétrique. Cette révision pourrait exposer d'autres exemples que le seul procédé de stérilisation afin de pousser les industries à s'engager vers ces nouveaux concepts dans le domaine du développement et de la fabrication pharmaceutique.

La maîtrise des étapes critiques, l'analyse des risques et des modes d'échecs, de leurs impacts et de leurs conséquences permettent de répondre aux exigences essentielles pour entreprendre une démarche de libération paramétriques.

Afin d'appréhender davantage ce concept de libération paramétrique et les paramètres à prendre en considération, nous nous baserons, ci-après, sur l'exemple des produits stériles, catégorie pour lesquels le concept est déjà adopté et bien réglementé.

1.4 Libération paramétrique applicable aux produits stériles

[21]

Comme nous venons de le voir, la démarche qualité a beaucoup évolué pour passer d'un simple contrôle sur le produit fini à la fin de la fabrication, vers un réel système assurant le suivi de tous les paramètres tout au long de production.

L'opération de libération a également évolué. Pour les produits stériles, la libération est réalisée après vérification de la stérilité du produit fini par un test de stérilité. Mais il s'est avéré que ces contrôles à la fin de la production n'assurent pas à eux seuls la qualité du produit fini. L'assurance de la qualité passe alors par la maîtrise de tout le processus de production de l'arrivée des MP à la libération du produit fini, en surveillant tous les paramètres susceptibles d'affecter la qualité du médicament. A cela vient s'ajouter le concept du management de la qualité car l'implication du personnel à tous les niveaux de l'organisation est plus que indispensable pour arriver à atteindre les objectifs inhérents à ces nouveaux concepts, notamment la libération en fonction des paramètres, de plus en plus exigeants en terme de performance et de conformité réglementaire.

Le concept de la libération paramétrique des produits stériles est donc étroitement lié d'une part aux différentes évolutions de la qualité, en passant du contrôle, à l'assurance puis au management de la qualité et d'autre part à l'évolution de la réglementation correspondante.

Selon les EU-GMP : L'annexe 17 se focalise principalement sur la libération paramétrique des produits stériles. Elle définit la libération paramétrique comme étant : « un système de libération propre à assurer que le produit est de la qualité requise, sur la base des informations recueillies en cours de fabrication et de la conformité aux exigences spécifiques des bonnes pratiques de fabrication en matière de libération paramétrique ».

Ces textes prônent également que le suivi de l'ensemble des tests et des paramètres en cours de production reste plus performant que juste les tests réalisés à la fin de fabrication, ces recommandations doivent être prises en compte pour entamer une stratégie de libération paramétrique.

Selon la pharmacopée européenne : Lorsqu'un procédé de stérilisation terminale par rayonnement ionisant, la chaleur ou la vapeur, totalement validé est utilisé, il peut être

établi, sous réserve d'avoir une approbation des autorités compétentes, de pratiquer la libération paramétrique en se basant pour la libération d'un lot sur les données de fabrication plutôt que sur les résultats d'un test de stérilité réalisé sur le produit fini.

1.5 Élimination du test de stérilité

[21]

Pour éliminer le teste de stérilité du processus de production d'un médicament stérile, il est indispensable de prouver d'une façon rationnelle et éloquente que le système d'assurance de la stérilité est fiable et approprié.

La suppression du test de stérilité systématique peut être recevable dans l'optique d'une amélioration continue ou d'un progrès technologiques pour s'aligner sur un système de qualité robuste et rigoureux. Ce concept de libération paramétrique peut s'appliquer si tous les paramètres assure que le lot a été fabriqué tel que prévu et leur suivi fournit à lui seul l'assurance que le procédé est développé et validé pour assurer la stérilité du produit fini.

Aujourd'hui, l'élimination du test de stérilité ne peut être réalisée que pour les médicaments stérilisés en phase terminale dans leur emballage final, tel que décrit dans la pharmacopée européenne.

Cependant, la suppression de ce test de stérilité dans le cadre de la mise en place d'un système de qualité, dépendra de l'engagement de l'entreprise pour être en conformité aux exigences réglementaires.

1.6 Réduction ou élimination d'autres tests de routine sur le produit fini

[21]

Les données des tests et des contrôles en cours de production peuvent jouer le rôle de preuves suffisantes à justifier la libération d'un lot et à procurer une meilleure assurance que le produit fini est conforme aux spécifications sans qu'il soit nécessaire de réaliser des tests sur un échantillon du produit fini. Prenons l'exemple, parmi d'autres, des tests utilisés pour la vérification de la dureté, la sécabilité et l'uniformité de masse des formes solides tels les comprimés ou des tests analytiques, tels que la spectrométrie et la spectroscopie, qui

peuvent surveiller en ligne la teneur en eau, la composition en principe actif, l'homogénéité et la taille des particules.

La réduction de ces tests ou de leur fréquence est alors dépendante de l'engagement et la politique que suivra la direction de l'entreprise pour réussir à avoir les autorisations des autorités compétentes.

Des autorisations peuvent être procurées, si par exemple, il a été démontré que le test est « redondant », à savoir qu'il n'a jamais mis en évidence des non-conformités échappant aux autres tests du système qualité. Ou bien si les autres tests du système peuvent assurer avec certitude que la qualité du produit est évaluée et testée rigoureusement.

L'organisation doit également étayer ça demande de remplacer un test « redondant », compte tenue de l'existence d'un autre test efficace, en apportant des preuves et des données de validation de procédé. Des analyses annexes doivent être ajoutés, démontrant que des simulations d'échecs ou toutes autres anomalies sont bien évaluées et détectées.

Dans d'autres cas, si l'organisation souhaite réduire la fréquence des tests basée seulement sur l'assurance apportée par le suivi des paramètres du procédé, il faut alors qu'elle fournisse la preuve, sans aucun doute, que le procédé a été exécuté tel qu'il a été validé et que toutes les données sont conformes aux spécifications établies.

1.7 Dispositions relatives à la libération paramétrique des produits stériles

[21]

1.7.1 Personnel

Pour qu'un système d'assurance de la stérilité soit mis en place, la présence de deux personnes qualifiées est indispensable ; un ingénieur en assurance de la stérilité qui connaît bien les systèmes automatisés et un microbiologiste.

Ils doivent être en permanence sur les lieux de production et de stérilisation afin de s'habituer au maximum aux différents équipements et leur fonctionnement quotidien. Ils doivent être facilement accessibles pour assurer le suivi et la gestion immédiate d'éventuelles anomalies venant à se produire durant le processus de stérilisation.

Dans ces conditions, les personnes doivent avoir une expérience suffisante et une autorité adéquate pour veiller à faire respecter les exigences relatives à l'assurance de la stérilité.

Il est de leur responsabilité également, de s'assurer que tous les membres du personnel, qui interviennent directement ou indirectement dans le système d'assurance de stérilité, ont bien été formés et leur rôle dans le système bien compris.

Les effectifs doivent être bien étudiés pour que le nombre d'employés soit suffisant à la réalisation des tâches quotidiennes. Les absences et les congés doivent être anticipés pour éviter de contraindre le personnel à la réalisation systématique d'heures supplémentaires, qui pourrait être une source de fatigue et d'erreurs humaines.

1.7.2 Contrôle du produit

Tous les tests réalisés sur le produit que ce soit en cours de production ou après, doivent assurer la détection de toute contamination éventuelle du produit, et ainsi bloquer la libération de ce dernier.

Les tests de stérilité réalisés sur le produit fini pouvaient présenter l'avantage de détecter d'éventuelles anomalies d'intégrité du produit lors de sa manipulation, remettant ainsi en cause la batterie de tests réalisés en amont. Si cela venait à être démontré d'une façon formelle, il faudrait alors prévoir des tests de remplacement plus efficaces pour prétendre à une libération paramétrique et ainsi éliminer le test de stérilité sur le produit fini.

L'ingénieur de l'assurance de la stérilité et le microbiologiste ont un grand rôle dans l'initiation des changements et leurs contrôles, ils doivent analyser tous les changements apportés au procédé, pour garder ce dernier dans son état validé.

1.7.3 La gestion des flux

Cette étape du procédé est très importante à maîtriser car beaucoup de contamination du produit sont à l'origine d'une mauvaise gestion des flux. Ces contaminations qui sont détectées par le test de stérilité peuvent être dues à des défaillances lors du conditionnement final ou du stockage, les stérilisations à contrat sont un exemple, lorsque le produit stérilisé est entreposé au même endroit que le produit non stérilisé, que ce soit chez le client ou chez le prestataire, les risques de contamination croisée sont élevés. C'est pourquoi, des zones dédiées doivent être absolument mise en place pour séparer les produits stériles des non stérilisés. Certaines entreprises optent pour des systèmes qui empêchent toute probabilité que le produit passe à l'étape suivant l'opération de

stérilisation sans avoir été stérilisé. Quelques recommandations qui permettant de palier à ce genre de problèmes :

- Usage **des barrières physiques** contrôlant l'arrivée du produit dans le système de stérilisation. Le but de ces barrières est d'éviter que les produits non stériles se mélange et entrent dans le flux des produits stériles. Citons, à titre d'exemples, les portes à sens unique, les portails en métal, les clôtures pivotantes, les rails suspendus ... Ces dispositifs bien conçue ou tout autre mécanisme bien étudié peuvent sécuriser l'utilisation aussi bien des stérilisateur à une seule porte que ceux à double porte.
- Usage **des systèmes électroniques** programmés et validés de sorte à remplacer les barrières physiques. Ces systèmes bien qu'ils soient validés doivent être considérés comme critiques selon les BPF et le premier système doit toujours être fonctionnelle pour palier à d'éventuelle défaillance lors des bugs informatiques.

Ces systèmes sont toujours accompagnés d'une documentation détaillée sur la façon de gérer les situations d'urgence et les cas d'anomalies ou d'échecs. Le mode opératoire à entreprendre pour assurer l'intégrité du produit déjà engagé dans le processus et la méthodologie à suivre pour corriger et éviter la récurrence du défaut.

Un autre problème couramment répertorié est également celui des échantillons, qui peuvent dérober aux barrières de contrôle en les replaçant par inattention dans le flux du lot de production. C'est pourquoi, il est indispensable d'avoir un suivi et un bilan comparatif strict de tous les échantillons utilisés.

Il faut également que l'entreprise prenne en considération le facteur humain dans l'évaluation de ces systèmes, car ce dernier sera toujours sujet à des tentatives volontaires de contournement. Ce système doit alors être dépourvu de voie incitative à ce genre d'exaction.

1.7.4 Auto-inspection

Pour la pérennité du système, un programme d'auto-inspection doit être mis en place. Il permettra d'évaluer les écarts et les déviations par rapport au procédé ou au produit. Ceci permettrait d'anticiper les problèmes et les anomalies et de mettre en place des plans d'action corrective et préventive, toute cette démarche doit être documenté et validée.

L'entreprise est également conviée à avoir un regard aiguisé envers ces programmes d'auto-inspection, les compétences des réalisateurs et l'engagement du personnel sur tout ce qui a trait au procédé de stérilisation.

1.7.5 Acceptation des résultats de l'assurance de la stérilité

Un certain nombre de critères doit être fourni par les résultats d'analyse pour que toutes les données soient acceptées. Aucun produit ne sera libéré avant la vérification de la conformité à toutes les spécifications, à savoir (selon le chapitre 8.1 du texte « Lignes directrices sur la libération en fonction de paramètres » :

- « Détails sur l'intégrité du produit et la conformité aux spécifications » ;
- « Tous les critères microbiologiques préalables à la stérilisation : charge microbienne avant stérilisation et autres indicateurs microbiologiques » ;
- « Données sur le test d'intégrité des filtres » ;
- « Données de vérification et d'entretien des stérilisateur » ;
- « Données de calibrage de tous les équipements » ;
- « Données de puissance et de capacité suffisantes des stérilisateur » ;
- « Toutes les réparations ou modifications non prévues ont été examinées et approuvées par l'ingénieur et le microbiologiste responsables de l'assurance de la stérilité » ;
- « Lorsque la libération met en jeu des systèmes informatiques, il faut tenir compte de tous les aspects pertinents de l'annexe 11 du guide des BPF de la CE et des bonnes pratiques en vigueur ».

Ce dernier point nous conduit à la présentation, dans la partie suivante, de tout ce qui a trait aux systèmes informatiques dans l'industrie pharmaceutique, notamment de la libération électronique et du dossier de lot électronique (DLE).

2. LIBERATION ELECTRONIQUE

2.1 Principe

L'industrie du médicament est une industrie essentielle tant du côté économique qu'humain, ses produits se doivent d'être d'une qualité irréprochable afin de garantir aux patients une santé meilleure.

En effet, une population de plus en plus exigeante en matière de soin et de santé implique une réglementation de plus en plus exigeante, qui au-delà de sa nécessité et son importance, révèle une source considérable de pression pour le domaine.

Le cycle du médicament étant long et contraignant, plusieurs étapes sont réalisées. Cependant, les données doivent être fiables et sécurisées pour répondre pleinement aux exigences de conformité.

Le défi est donc de garantir le respect de l'efficacité, de la qualité et de la sécurité du médicament tout en restant compétitif. Afin d'y parvenir l'industrie pharmaceutique fait de plus en plus confiance aux systèmes informatisés et aux différentes applications proposés par les spécialistes de l'informatique industrielle. Les solutions clé en main et les logiciels développés, leurs assurent une meilleure maîtrise des processus tout au long du cycle du médicament, du développement à la commercialisation en passant par l'industrialisation et l'enregistrement.

Ces logiciels informatiques facilitent la gestion et la manipulation de grandes quantités de données. En outre, la cohésion et la pérennité des résultats étant essentielles dans le secteur, ils fournissent des solutions de communication entièrement intégrées, avec les différents partenaires.

Parmi ces logiciels, ils existent des applications qui centralisent les données collectées tout au long du processus de fabrication du médicament. Elles peuvent stocker et restituer l'ensemble des informations constituant ainsi le dossier de lot électronique. Ce document électronique synthétise les spécifications, les bilans matières, les suivis des équipements, anomalies, dérives et il permet également d'effectuer des recherches ascendantes et descendantes.

Le dossier de lot électronique pourrait ainsi faciliter l'étape de validation et de libération des lots, en réduisant d'une manière significative les délais.

Dans cette partie, nous évoquerons le rapprochement de l'industrie pharmaceutique vis-à-vis des fournisseurs des systèmes automatisés et informatisés. Par la suite, nous parlerons de la place qu'occupent actuellement ces applications informatiques dans la constitution du dossier de lot électronique et leurs impacts sur le processus de libération pharmaceutique.

2.2 Logiciels informatiques dans l'industrie pharmaceutique

[22]

2.2.1 C'est quoi les GAMPs ?

Nous ne pouvons pas parler de logiciels informatiques dans l'industrie pharmaceutique sans parler de GAMP. Les GAMP (Good Automated Manufacturing Practice = Bonnes pratiques de la fabrication automatisée) sont des bonnes pratiques émanant de l'ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering). Dans cette organisation des personnalités et des experts du domaine de l'automatisation et de l'informatique industrielle se réunissent et forment des groupes de travail afin de traiter un sujet bien précis, les résultats sont toujours communiqués via des articles ou des guides d'utilisation.

Les GAMPs sont nées en Angleterre au début des années 90, afin de traiter le sujet de la validation des systèmes informatisés et automatisés dans l'industrie pharmaceutique en relation avec les exigences réglementaires du secteur.

Les GAMPs n'ont pas de valeur législative et ne remplacent pas la réglementation en vigueur, mais se réfèrent aux Bonnes Pratiques (BP) réglementées du secteur pharmaceutique : BP Clinique, BP Fabrication, BP Laboratoire, BP Distribution et BP Vigilance. Chaque pays définit ses propres exigences réglementaires via leurs ministères ou met en place des agences de santé compétentes. À titre d'exemple en Europe, nous retrouvons la Commission Européenne et l'Agence Européenne du Médicament (EMA), aux États-Unis c'est la Food and Drug Agency (FDA), au Japon c'est le Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW).

Au départ les GAMPs étaient restreints à une minorité d'initiés, mais vers la fin des années 90, leur utilisation commençait à se démocratiser et à toucher un public plus large. En 1998, les GAMP 3 étaient seulement en anglais et en allemand. Ce n'est qu'en décembre

2001 que la version française est apparue avec les GAMP 4 en plus de l'Anglaise et l'Allemande. La dernière édition GAMP 5 remonte à l'année 2008 avec les 3 versions.

La Communauté GAMP traite également des sujets très pointus et spécifiques à l'automatisation, qui sont généralement publiés sous forme de guides, nous pouvons retrouver à titre d'exemple les guides suivants : « Conformité des infrastructures informatiques » ; « Conformité des applications informatiques globales » ; « Conformité des MES (Manufacturing Execution System) ». Ces guides sont des supports et des recommandations pour les laboratoires et les fournisseurs qui ont le libre choix de les adopter ou pas, les GAMPs ne sont pas certifiant.

S'il on regarde bien la dernière version des GAMPs, nous remarquerons une évolution radicale du mode de pensée par rapport à l'objectif ultime : la sécurité du patient et l'amélioration continue de la qualité.

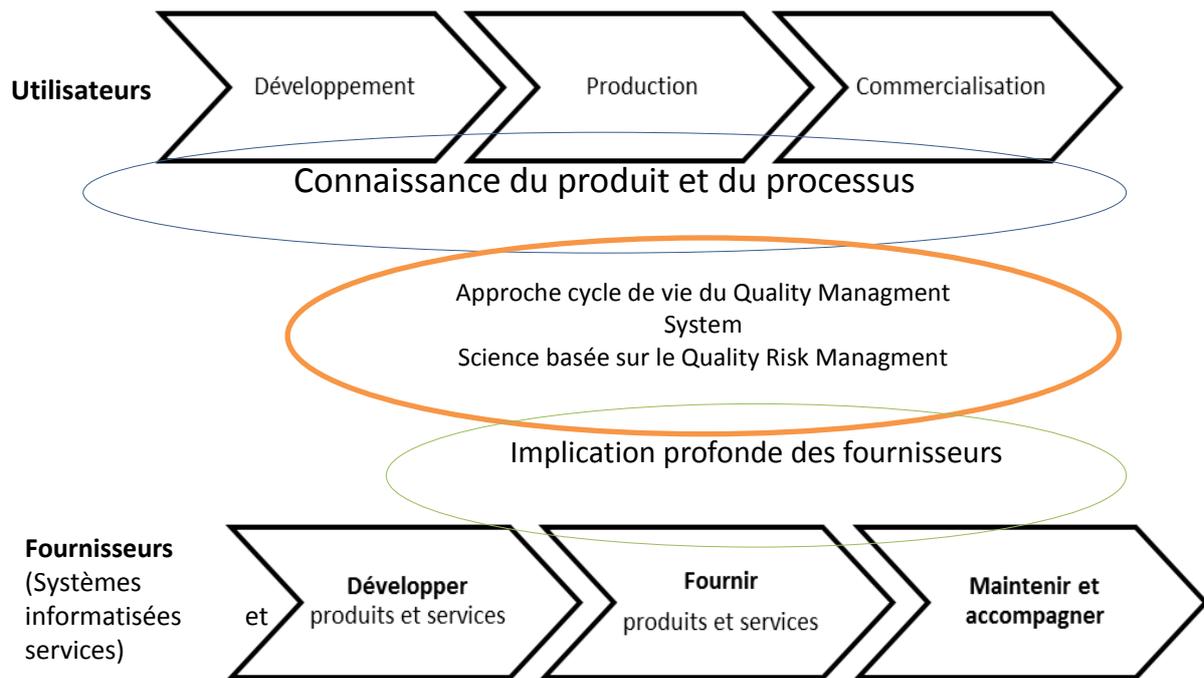
Dans cette partie nous nous focaliserons sur les recommandations faites aux fournisseurs de systèmes informatisés, qui essaient de plus en plus de proposer les offres les plus adéquates, que les laboratoires peuvent adopter à tous les niveaux de leurs activités.

2.2.2 Rapprochement des industries pharmaceutiques des développeurs de systèmes

À la base, les GAMPs sont destinés à soutenir les fournisseurs de systèmes informatisés à bien appréhender la réglementation particulière des laboratoires pharmaceutiques afin d'adapter leur offre et de proposer des systèmes de plus en plus conforme.

Cependant, comme évoqué précédemment, les GAMP 5 relèvent une évolution de perception des laboratoires vis-à-vis des fournisseurs de systèmes. Il convient de dire que ces derniers ont fait un grand effort d'adaptation et d'amélioration de leurs systèmes, tant sur la qualité, que leurs méthodes développement, avec des procédures de plus en plus robustes et alignées avec les recommandations du secteur pharmaceutique.

Cela permet un gain de temps énorme en adaptant directement le savoir-faire des fournisseurs dans les procédures internes des laboratoires pharmaceutiques (voir figure 27).



Source : Figure 2.1, GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems

Figure 27 : Rapprochement des entreprises pharmaceutiques et des fournisseurs de systèmes [22]

Effectivement, « pourquoi ne pas profiter des travaux déjà réalisés par les fournisseurs de systèmes lors de l'implantation de nouveaux systèmes informatisés ? Pourquoi un test fonctionnel effectué par le fournisseur et selon les recommandations GAMP ne suffirait-il pas à remplacer un test réalisé sur le site du client, ou à servir au moins de base au contrôle du suivi interne ? » [22]

Tout le travail réalisé par les fournisseurs de systèmes, en termes de documentation, de validation et de test, peut être exploité spontanément par l'industriel et introduit directement dans les différentes étapes de son processus.

Dans l'autre sens, les fournisseurs peuvent également tirer profit de ce rapprochement avec les industries du médicament. Ceci passe par leur implication dès les premières phases de développement du système. Par exemple, en les invitant à la réalisation des tests chez le fournisseur, pour détecter d'éventuels désaccords à des stades très précoces du processus et avant même la livraison du produit. Ceci permet d'éviter et d'économiser les frais de livraison qui ne pourra se faire qu'après avoir répondu à toutes les exigences spécifiques du client.

Cette symbiose entre les fournisseurs et les laboratoires ne peut être effective que si les deux parties répondent aux recommandations suivantes :

➤ **Un système avéré de gestion qualité**

Un système qualité robuste et fonctionnel doit être en place des deux côtés. Le client ou l'industriel doit disposer de toutes les commodités d'un système qualité pour pouvoir accueillir et intégrer avec aisance les nouveaux systèmes et logiciels développés par le fournisseur. Ce dernier doit également à son tour se munir des mêmes fonctionnalités en termes de système qualité, car celui-ci va être régulièrement audité par le client afin de définir une stratégie qualité centrée sur une amélioration continue et mutuelle entre les deux parties.

➤ **Connaissance du processus**

Pour une coopération optimale entre clients et fournisseurs, celui-ci doit avoir une connaissance approfondie et détaillée de tous les processus de ses clients.

Les logiciels étant destinés à une utilisation très spécifique, leur développement exige une connaissance formelle des processus présents sur les sites de production du client. Cette connaissance est primordiale pour apporter à l'utilisateur final un support fonctionnel et considéré.

➤ **Connaissance du système**

La connaissance du système par le fournisseur est plus qu'indispensable pour pouvoir concevoir son produit. Partant du principe que mieux le fournisseur connaît son sujet, mieux son travail sera efficace.

Cependant, il est contraint à l'industriel pharmaceutique de fournir un maximum d'informations sur son besoin et son système, même si ces logiciels touchent parfois des systèmes complets. Le fournisseur quant à lui, doit impliquer le client pharmaceutique dans les premières phases d'étude du projet afin de réaliser en sa présence toutes les analyses nécessaires à la détermination du cahier des charges, qui reste une pièce maîtresse au bon déroulement du projet.

Avec une coopération efficace entre client-fournisseur, une industrie pharmaceutique peut gagner beaucoup de temps et avoir une meilleure efficacité en optimisant les activités de gestion de la qualité de ses fournisseurs.

En effet, la sécurité du patient, la qualité des médicaments et l'intégrité des données sont les critères primordiaux que tout fournisseur doit intégrer dans sa façon de fonctionner pour pouvoir interagir pleinement avec les industries pharmaceutiques.

2.2.3 Evaluation des risques et sécurité du patient

Nous ne pouvons parler de systèmes informatisés dans l'industrie du médicament sans évoquer la notion d'analyse de risque. La dernière version des GAMPs intègre bien cette notion inspirée par l'initiative de la FDA aux travers de ses GMPc basées sur une approche fondée sur l'évaluation du risque à divers niveaux de la planification.

Il convient en effet, avant de débiter chaque projet de réaliser une évaluation initiale des risques liés au logiciel, puis une évaluation plus poussée des risques liés aux activités de l'utilisateur final. Les résultats de ces évaluations sont exploités pour déterminer les différentes spécifications qui seront par la suite la base du développement du logiciel.

Cela montre que l'analyse de risque est à la base des différentes décisions qui seront prise pour la conception du produit.

Par conséquent, l'analyse de risque utilisée par les entreprises, doit suivre une méthodologie rationnelle et scientifique, intégrant les paramètres suivants :

- Impact sur patient et le produit
- Impact réglementaire et/ou GMP
- Probabilité d'occurrence
- Présence ou pas de moyen de détection de ses problèmes pour pouvoir mitiger le risque.

Comme déjà évoqué, la pondération des risques en fonction de la sécurité des patients, de la qualité des produits et de l'intégrité des données, est un aspect entièrement nouveau dans les GAMPs, sans doute l'élément qui manquait, auparavant, aux fournisseurs des systèmes informatisés pour se rapprocher du domaine très exigeant que celui des laboratoires pharmaceutiques.

2.2.4 Le MES (Manufacturing Execution System)

Le MES est un système d'exécution de la fabrication. Ce système est très utilisé dans l'industrie pharmaceutique pour réaliser les différentes opérations liées à la production, notamment, le suivi des dossiers de fabrication, des contrôles de routines, le suivi des matières premières et des équipements de production, la récolte de données et leur saisie automatique ... le MES est donc conçu pour apporter un soutien optimal aux processus de fabrication. Par ailleurs, cela permet de libérer du temps au personnel qui se focalisera plus sur les anomalies et ainsi bien évaluer leurs impacts sur la qualité du médicament.

Les tâches étant ainsi répertoriées, figées et automatisées, il est inévitable que ces systèmes puissent être à l'origine des risques potentiels pouvant impacter la sécurité du patient et la qualité du produit. De plus, Les systèmes MES doivent être conformes à la réglementation pharmaceutique, car les exigences réglementaires appliquées aux procédures papier, telles que les exigences des BPF, sont aussi applicables aux procédures électroniques.

Les experts en charge de développement de ces systèmes doivent disposer d'une connaissance précise des processus concernés. Pour les décrire, Ils doivent utiliser un langage clair et sans ambiguïté, pour assurer une meilleure communication entre eux et les concepteurs des systèmes. L'idéal serait l'utilisation d'un langage simple se basant sur des graphiques pour représenter les différents processus.

Cependant, cette ribambelle d'exigences implique un haut niveau de rigueur en termes de méthodologie, de qualité et de maîtrise des processus pour le développement et la validation de ces systèmes informatisés.

2.2.5 Exemple de systèmes d'information utilisés en industrie pharmaceutique

Après avoir expliqué l'environnement informatique sur la base des recommandations GAMP, nous citerons quelques systèmes, parmi les plus rencontrés dans l'industrie pharmaceutique, à travers le tableau ci-dessous.

Nom du Système	Description et fonctions
SAP, ORACLE, GPAO ... (ERP)	Gestion de la Production Assistée par Ordinateur
GED, GEODE+	Gestion de la documentation

GMAO	Maintenance + Energie &Fluide : logiciel de gestion des interventions de maintenance
SHARE	Système d'historisation et d'analyse des processus d'enregistrements (Affaires règlementaires)
Accelrys	veille concurrentielle dans le domaine des brevets
PHENIX, Trackwise	Logiciel gestion de données Qualités (déviations et CAPA, fournisseurs, suivi observations audit), gestion des changements et HSE (déviations)
IDEA	Impression des dossiers de lots
LIMS	Gestion des résultats de laboratoires
ORTEMS	Gestion de l'ordonnancement et de la planification
PEPS	Gestion des spécifications de conditionnement et des Articles de Conditionnement (AC)

Figure 28 : Exemple de Systèmes informatiques utilisés dans certains domaines de l'industrie pharmaceutique

Dans les paragraphes suivants nous détaillerons quelques applications utilisées en industrie pharmaceutique :

➤ **ERP (Enterprise Resource Planning)**

Un ERP est un système centralisé sur la base d'une configuration client/serveur, reliant entre elles les diverses fonctions d'une organisation, à savoir la production, la logistique, la qualité, les services techniques, la comptabilité, les finances, les ressources humaines ...

L'ERP est un système complètement intégré, sa mise en place permet de coordonner les différentes informations émanant des différents services, ainsi, répondre d'une façon exacte et instantanée sur les circonstances des décisions qui vont être entreprises.

Si l'on prend l'exemple d'une commande d'articles qui arrive dans l'entreprise, il est tout à fait possible grâce à ce genre de système de savoir presque instantanément les conséquences de cette demande sur les capacités de production, sur le personnel disponible pour réaliser l'opération, sur les délais nécessaires , sur les besoins de financement, sur la rentabilité de cette opération, ...

Les systèmes fonctionnels se traduisent en modules, on peut distinguer trois familles de modules fonctionnels : logistique, gestion comptable et ressources humaines. En parallèle,

d'autres modules ont été développés pour proposer une offre sur la mise en conformité réglementaire par rapport aux exigences des différentes autorités compétentes.

➤ **SAP (Systems, Applications and Products for data processing)**

SAP est un logiciel de gestion intégré conçu par l'entreprise SAP AG, à l'origine d'ailleurs de son appellation courante. Le nom officiel du logiciel SAP a été maintes fois changé en fonction de l'arrivée des nouvelles versions :

- De R/1 à R/2 (architecture mainframe) ;
- Puis R/3 (apparition de l'architecture client-serveur, versions 2.1 à 4.6C) ;
- Ensuite R/3 Entreprise (sous la référence 4.70) ;
- Enfin ECC ou ERP Central Component (versions 5.0 puis 6.0).

Il faut savoir que ce progiciel de gestion d'entreprise appartient à la famille des ERP déjà défini dans le paragraphe précédent.

En français SAP est traduit en PGI (Progiciel de Gestion Intégré), ou SIG (Système Intégré de Gestion).

Comme tous les ERP, il donne une visibilité en temps réel sur l'état global de l'entreprise, ceci est une aide à la décision des dirigeants pour augmenter leur productivité, leur efficacité et leur marge de profit pour rester compétitifs dans un marché mondial de plus en plus concurrentiel.

➤ **TrackWise**

Trackwise est un système très utilisé dans le domaine de l'industrie pharmaceutique, il permet un suivi et une gestion centralisée et consolidée de la qualité des entreprises. Il assure la gestion du flux de matières et d'information en matière de production de rapports pour tous les corps de métiers relatifs aux procédés de fabrication.

L'expertise Trackwise permet aux entreprises de respecter efficacement les réglementations en vigueur, entre autres, les 21 CFR partie 11 et les bonnes pratiques de fabrication.

TrackWise a centralisé les meilleures pratiques des différentes industries pour permettre actuellement aux entreprises, de différentes tailles d'optimiser les processus qualité, de consolider les systèmes redondants et de réduire les opérations manuelles afin d'améliorer leurs rendements et leurs profits.

2.3 Dossier de lot électronique (DLE)

[23]

A l'image des quantités énormes de médicaments fabriqués, les industries du médicament occasionnaient d'énormes quantités de papier pour éditer leurs dossiers de lot. L'époque est quasi révolue, à l'heure actuelle, à l'instar de la plupart des autres secteurs, l'électronique prend de plus en plus part dans la gestion de la documentation pharmaceutique. Cela participe non seulement à préserver la nature et à protéger les forêts mais réduit copieusement les efforts inévitables de révision et de vérification des documents papiers.

L'automatisation des systèmes informatiques en termes de saisie de données et des contrôles en routine, permet, entre autres, aux personnels qualifiés d'avoir plus de temps à consacrer aux anomalies afin d'évaluer leurs conséquences potentielles sur la qualité du médicament.

L'utilisation de ces systèmes a des conséquences avérées sur les procédures effectives des laboratoires. De tels systèmes doivent alors suivre une méthodologie de validation rigoureuse fondée sur la réglementation pharmaceutique en vigueur. Cette validation a pour objectif de prouver que ces systèmes sont conformes aux référentiels de qualité en matière de procédés de conception et de processus de fonctionnels.

Par ailleurs, les systèmes basés sur la dernière version des GAMPs 5 proposent des outils aidant à la validation mais aussi à la préparation des audits de conformité réglementaires.

Dans ce contexte, Comme déjà évoqué dans le précédent chapitre, les fournisseurs de ces systèmes se spécialisent de plus en plus dans la maîtrise des problématiques pharmaceutiques et leur reconnaissance ne cesse d'évoluer auprès des industriels du médicament. Ils apportent leur maîtrise des exigences spécifiques aux métiers du secteur pharmaceutique (GAMP, BPF, GMP, FDA ...) et leurs compétences orientées processus, tous éléments indispensables à la réussite des projets d'automatisation et d'informatisation.

De plus, avec la coopération avec les différents partenaires, ces systèmes peuvent être présentés sous forme d'un pack complet automatisé, garantissant la performance de

l'équipement et de leur intégration personnalisée aux différents systèmes d'information utilisés en fabrication des médicaments.

Cependant, ces systèmes peuvent également assurer la collecte des données critiques nécessaires à la libération des lots. Ils gèrent toute la chaîne d'information depuis l'entrée des MP et AC jusqu'à la sortie des PF : réception, magasin, atelier de pesée, gestion de la fabrication, de la qualité, de la traçabilité, du conditionnement, expédition ...

Au-delà de cette automatisation, ces logiciels sont conçus en conformité avec les exigences réglementaires, en termes de traitement des enregistrements, de signature électronique et de gestion des utilisateurs. Etant à la veille réglementaire, les fournisseurs anticipent sans cesse les nouvelles réglementations en proposant des logiciels qui peuvent :

- Gérer les flux d'information (MES) ;
- Disposer de fonctionnalités assurant le contrôle, la sérialisation, le marquage Datamatrix, et l'archivage des données de traçabilité ;
- Rangement, réquisition et déplacements des contenants (palettes, bidons, cuves...)
- Contrôle de chaque mouvement (approvisionnement, réception et expédition)
- Préparer et réaliser la réception, l'identification, le stockage, la manipulation des MP, AC, PSO et PF ;
- Enregistrer en temps réel toutes les informations concernant le cycle de vie des matières pour une traçabilité optimale ;
- Gérer et manipuler plus facilement de grandes quantités de données ;
- Assurer une cohérence et une continuité des résultats
- Disposer de solutions de communication (Ethernet entièrement intégrées avec les différents partenaires)
- Constituer un dossier de lot électronique synthétisant :
 - Les spécifications
 - Les bilans matières
 - Les suivis des équipements, anomalies et dérives
 - Facilite les recherches ascendantes et descendantes
 - Peut faciliter l'étape de validation et de libération des lots, en réduisant les délais
- Collecter des données critiques nécessaires à la libération
- Constituer rapidement les dossiers de lot et réduire leurs délais de libération

- ...

Pour appréhender comment ces logiciels participent à la constitution rapide des dossiers de lot et comment ils facilitent leurs traitements et leurs libérations, nous détaillerons, dans un premier temps, les principales opérations de fabrication que ce panel de logiciels peut assurer et suivre avec ses différents modules associés. Puis dans un second temps, nous mettrons l'accent sur les applications qui permettent de faire le lien avec ces différents systèmes.

➤ **Pilotage et traçabilité**

Ces systèmes pilotent la globalité des processus du cycle de production depuis le lancement de l'ordre de fabrication jusqu'à l'expédition du produit fini. Pour chaque opération, le logiciel saisit et enregistre les informations relatives aux instructions de fabrication.

Par le biais d'un tableau de bord interactif, les opérateurs ont accès à une interface qui expose en temps réel la listes des tâches à réaliser au fur et à mesure de l'avancement du processus. Les utilisateurs sont identifiés pour chaque interface, cependant, lorsqu'une anomalie se présente, il est possible de changer d'utilisateurs pour y remédier. Le système peut être flexible en fonction d'une analyse en temps réel des écarts potentiels par rapport aux spécifications préétablies. De ce fait, des alertes sont programmées pour avertir l'utilisateur en cas d'anomalie ou des hors spécifications.

Ces logiciels de pilotage s'adaptent aussi bien pour les unités de production peu automatisées que pour celles équipées d'automates industriels sophistiqués. Ceci permet de signaler, qu'à l'heure actuelle, il en existe qu'une minorité d'entreprises pharmaceutiques possédant des lignes de production totalement automatisées.

La réalisation des différentes opérations de fabrication en respectant les procédés et processus préétablis et décrits dans la documentation qualité, doit garantir la sécurité du patient et s'assurer de la conformité aux GMP. Toutes ces informations correspondant à la fabrication d'un lot sont saisies et stockées en temps réel et viennent compléter le dossier de lot électronique (DLE). Ce dernier reste accessible à tout moment, d'où l'intérêt de pouvoir consulter le DLE même si le lot n'est pas encore finalisé.

Ces systèmes intègrent toute la gestion du vide de ligne, vide de box, statut des équipements, la mise en œuvre OF, les modes de préparation, le pilotage de lot automatique et manuel. Pour assurer une traçabilité optimale, des modules « étiquetages » sont associés et consacrés à la mise en place d'étiquettes et de vignettes en conformité aux exigences réglementaires. Ces modules possèdent des interfaces graphiques intuitives facilitant la création, la validation et l'édition des étiquettes. Une collection d'étiquettes est associée à cette interface pour minimiser les temps de création. La réalisation se résume alors qu'à un simple choix du modèle à utiliser.

L'association de ces étiquettes avec la technologie Datamatrix et/ code à barre permet aux industriels d'avoir une traçabilité complètes de tous les flux d'information et physique.

➤ **Gestion de production**

Ces logiciels proposent un éventail de tableaux de bord pour visualiser interactivement les différentes opérations de production. Ils possèdent des modules de suivi qui permettent de traquer et d'évaluer en continue la progression de la performance des unités de production. Ces systèmes offrent un accompagnement rapproché pour adopter une approche d'amélioration continue de la productivité, ceci en mettant en place des indicateurs qualités, tels que des KPI (Key Performance Indicators) et des TRS (Taux de Rendement Synthétique). Malgré la simplicité de ces fonctionnalités, elles permettent néanmoins d'améliorer un suivi précis de la fabrication.

➤ **Gestion des flux**

Le système permet de réaliser de façon complètement automatisé la réception, l'identification, le stockage et l'expédition de tous les entrées et sorties du processus de fabrication. Il peut assurer le classement et la réquisition informatique des articles ainsi que les mouvements de tous les éléments identifiés.

La méthodologie utilisée pour gérer les mouvements des différents produits garantit le contrôle de chaque déplacement, aussi bien pour le ravitaillement des ateliers de fabrication, que les activités de réception et d'expédition du magasin de stockage.

Tous ces flux d'information relatifs au cycle de vie des produits sont enregistrés en temps réel pour assurer une traçabilité complète.

➤ **Gestion des pesées**

La phase de pesée reste un point critique du processus de fabrication. En amont de ce dernier, tous les éléments rentrant dans la composition du médicament sont minutieusement pesés et étiquetés. Quel que soit la méthodologie de pesage utilisée, le logiciel assure le suivi des instruments de pesage, l'étiquetage des matières, le contrôle du poids et les réconciliations par lot de production.

Les fonctionnalités de ce module sont paramétrées par rapport à la réalisation des procédures internes autorisant : l'étalonnage balances, le vide de box, la réservation matières, les pesées et la réconciliation.

➤ **Gestion de la qualité**

Il existe de nombreux logiciels de gestion de la qualité qui permettent des suivis en routines de tous les contrôles, notamment ceux en cours de fabrication. Avec de simples paramétrages, certains modules permettent de réaliser automatiquement, à des fréquences préétablies, la totalité des contrôles. Comme par exemple, à chaque 20 mn après le début de l'opération, à chaque changement d'utilisateurs, toutes les 20 boites encartonnées ...etc

Tout au long des contrôles les utilisateurs sont orientés par une interface homme-machine interactive et simple d'utilisation. Le système exécute au fur et à mesure les procédures établies, en temps réel il réalise l'analyse statistique et met les résultats à disposition des différents utilisateurs.

Chaque information est reliée à un lot et enregistrée sur une base de données, y compris les contrôles non réalisés ou qui ne se seraient pas déroulés dans les conditions prévus. Si des anomalies sont détectées, le logiciel produit d'une façon automatique une fiche d'anomalie ou de déviation.

➤ **Réduction des délais de libération**

Comme évoqué dans les chapitres précédents, l'évaluation des produits finis, en vue de leur libération et leur commercialisation, doit prendre en compte l'ensemble des données, y compris les conditions de production, les résultats analytiques, les résultats des contrôles en cours du processus, l'examen des documents de fabrication et de conditionnement et la vérification de la conformité aux spécifications du produit fini.

Cette multitude de données doit être saisie et collectée tout au long du processus de fabrication. En effet, les systèmes informatiques proposent des modules qui collectent, stockent et restituent l'ensemble des informations constituant le dossier du lot électronique. Ils prennent en compte :

- La récolte et l'enregistrement automatique de la totalité des informations ;
- le suivi interactif du circuit de validation ;
- la possibilité de consulter le DLE avant sa finalisation.

Etape par étape, un contrôle en temps réel de ces données peut être réalisé, minimisant ainsi le temps nécessaire au processus de validation et de libération du lot. Ces logiciels s'appuient sur les fichiers modèles du dossier de lot disponibles pour la saisie et la restitution du dossier de lot électronique. Les bénéfices sont alors considérables :

- Suppression du dossier traditionnel papier ;
- Travail de contrôle et de libération par la personne qualifiée facilité en aidant au contrôle et à la libération par une mise en évidence des non-conformités ;
- Mise en place de la libération paramétrique ;
- Valorisation des applications existantes en les mettant en commun ;
- Gain de place en archivage.

En complément de ses modules fonctionnels (pilotage et traçabilité, Gestion de la production, gestion des pesées, gestion de la qualité, gestion des flux, étiquetage...), il faut savoir que ce type de système s'adapte de plus en plus aux besoins des industries pharmaceutiques avec des configurations de plus en plus flexibles et personnalisées pour chaque environnement.

CONCLUSION

Les industries pharmaceutiques et biotechnologiques font face à des défis complexes que sont les contrôles réglementaires, les fusions et acquisitions, les expirations de brevets et la myriade d'exigences liées à la réduction des coûts et la qualité du produit.

L'organisation de ces industries nécessitent également des systèmes de gestion de l'information solides afin de rester compétitives et d'encourager la croissance sur le très instable marché mondial.

La maîtrise des anomalies en industrie pharmaceutique, en particulier celles de qualité, a pris une importance croissante au cours des dernières années, notamment lors de la fabrication de produits hautement actifs. Les moyens mis en œuvre peuvent être préventifs et concerner la conception des locaux, la maîtrise du milieu, la rédaction et l'application stricte de dossier de lot contribuant à standardiser et à limiter les écarts, ou curatifs : il s'agirait alors des opérations d'investigation et plans d'action en découlant. Ces opérations doivent aussi faire l'objet de procédures standardisées, qui tiennent compte des étapes critiques et des différentes sources de déviations.

La maîtrise de la libération est une étape primordiale dans le processus de production d'un médicament. Une perte de maîtrise entraînerait des baisses de productivité et une augmentation des coûts de production. C'est pourquoi le processus de libération ne doit pas être considéré comme un simple « contrôle », mais une action globalisée, partagée et mutualisée, qui doit rester toujours sous la responsabilité d'une personne qualifiée, notamment un pharmacien responsable.

Un dossier de lot optimisé, avec des formats standards, reste un moyen efficace pour caractériser les principaux moyens de prévenir les déviations, anomalies et dérives. Il permet d'avoir une démarche de rationalisation optimale des processus de libération pour accroître la sécurité du produit.

Cependant, tout le challenge réside dans l'identification des conditions de mise en œuvre d'un circuit logique de libération pharmaceutique en accord avec les recommandations BPF.

L'objectif de ce travail est donc d'essayer de décrire une démarche type pour optimiser la libération pharmaceutique. Celle-ci passe par une connaissance et une maîtrise approfondies des produits et des processus de fabrication ainsi qu'une implication et une valorisation du personnel effectuant les opérations de production. La libération est une démarche lourde, longue et coûteuse qui implique un grand nombre de services dont l'étroite collaboration est indispensable. Elle est déterminante pour mener à bien cette libération et garantir des résultats fiables car la moindre faille dans le dossier peut remettre en cause, voire invalider, toute la démarche effectuée.

Le sujet est pleinement d'actualité quand la libération paramétrique rentre dans le cadre de la simplification dudit processus.

Ainsi, même si aujourd'hui, l'augmentation de la productivité passe par celle des performances des machines, c'est principalement dans un souci de sécurité maximum du patient que la production d'un médicament est soumise à des normes de qualité de plus en plus exigeantes.

La réglementation actuelle entérine le fait que la libération paramétrique ne peut pas être envisagée uniquement pour des produits stériles. La question de la possibilité d'étendre ce concept de libération paramétrique vers d'autres médicaments reste une piste d'évolution soutenue par une réglementation européenne et internationale ouverte à l'innovation.

Un autre thème d'avenir pourrait être celui des dossiers de lot électroniques, source de sécurisation et de fiabilisation optimisées des informations recueillies au cours de la production. Ces dernières seraient traitées plus rapidement, autorisant de facto la libération des lots dans de meilleurs délais. Néanmoins, la mise en place de ce genre d'application nécessite des efforts considérables en termes d'investissement et de validation préalable.

Cependant, qu'une entreprise opte pour un système de traçabilité ou un autre, elle ne doit surtout pas oublier les trois principes fondamentaux garantissant la qualité du médicament que sont l'efficacité, l'innocuité et la sécurité.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes.
Le médicament [en ligne]. Paris, médicaments.gouv.fr, [ref. du 23 septembre 2013]
Disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr/medicaments,1969.html>
- [2] Computer Sciences Corporation – CSC. Direction de la Communication.
Industrie Pharmaceutique [en ligne]. France, www.csc.fr, [ref. du décembre 2010]. 12p
Disponible sur : http://assets1.csc.com/fr/downloads/Industrie_pharmaceutique.pdf
- [3] Organisation internationale de normalisation – ISO.
Systèmes de management de la qualité : Principes essentiels et vocabulaire. – 2e ed.
Genève : ISO copyright office, 2000. - 29p. – (ISO 9000:2000(F))
- [4] Organisation internationale de normalisation – ISO,
Systèmes de management de la qualité : Exigences. – 3e ed.
Genève : ISO copyright office, 2000. - 23p. – (ISO 9001:2000(F))
- [5] Organisation internationale de normalisation – ISO,
Systèmes de management de la qualité : Lignes directrices pour l'amélioration des performances. – 3e ed.
Genève : ISO copyright office, 2000. - 56p. – (ISO 9004:2000(F))
- [6] International Conférence of Harmonisation – ICH.
Système Qualité Pharmaceutique. – ICH Q10 étape 4.
Paris : ANSM, 2013. - 21p. – (ICH Q10 :2008)
- [7] Agence Nationale de Sécurité du Médicament – ANSM.
Bonnes pratiques de fabrication.
Paris : DFAS, 2014. - 282p. – (Bulletin officiel N° 2014/ 1 bis)
- [8] SOUDANT-DEPELCHIN, Catherine
La gestion des déviations qualité sur un site de production pharmaceutique. - 60p
Th. D : pharmacie : Rouen : 2012.
- [9] Site de production Sanofi Winthrop Amilly.
Assurance Qualité : Introduction au système de gestion de la qualité juillet 2013. Site intranet [consulté en Juin 2014].
- [10] Joseph M.JURAN et A.BLANTON GODFRAY
Juran's quality Handbook. – 5^e ed.
New-York : McGraw-Hill, 1998. - P. 4.7-4.24.
- [11] Good Manufacturing Practices and inspection QAPPR.
Quality assurance of pharmaceuticals, a compendium of guidelines and related materials. 2^e ed.
India : WHO Library Cataloguing-in-Publication, 2006. - 2 vol., 409p.
- [12] WOMACK J.P., JONES T.D.
Lean Thinking.

- London : Simon and Schunter, 2003. - 396p.
- [13] Michael L.GEORGE
Lean Six Sigma.
New-York : McGraw Hill, 2002. - 322p.
- [14] Qualité en ligne
La méthode SMED[en ligne]. France, www.qualiteonline.com, [ref. de septembre 2014].
Disponible sur : <http://www.qualiteonline.com/dossier-52-la-methode-smed.html>
- [15] Japan Institute of Plant Maintenance Editions IQM, Institut Qualité et Management.
La maintenance productive totale, Guide pratique de la TPM, Disponible sur :
http://fdechasse.free.fr/hei/colas%20et%20autres/HEI5%20TC/Qualit%E9/h5_tc_qualite_tpm_tpm_836.pdf
- [16] SECORDEL, Marie
Démarche générale d'amélioration continue : application au processus de libération des lots de produits finis sur un site industriel. - 163p
Th. D : Pharmacie : Lille 2 : 2008 ; E026.
- [17] SEGEON, Tiphaine
Le conditionnement des formes sèches et son dossier de lot : exemple des comprimés et des gélules. - 81p
Th. D : Pharmacie : Nancy 1 : 2005 ; 2077.
- [18] Site de production Sanofi Winthrop Amilly, Assurance Qualité Production.
Gestion des dossiers de lot et du processus de libération pharmaceutique. Procédures internes [consulté en Juin 2014].
- [19] European Medicines Agency – EMA.
Union Européenne Good Manufacturing Practices – UE-GMP [en ligne], [ref. de décembre 2014].
Disponible sur : http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm
- [20] LIONNE, Grégory
La libération paramétrique des produits stérilisés en autoclave : enjeux, analyse de risque et système d'assurance de la stérilité. - 121p
Th. D : pharmacie : Lille 2 : 2009 ; E131
- [21] Pharmaceutical inspection convention, co-operation scheme – PIC/S.
Lignes directrices sur la libération en fonction de paramètres.
Genève : PIC/S Secrétariat, 2001. - 26p
- [22] Werum IT Solutions SAS.
PAS-X Manufacturing IT pour les secteurs Pharma & Biotech [en ligne], [ref. du décembre 2010]. 17p
Disponible sur : http://www.werum.com/pdf/mes/white_paper/Werum_WP_Scaling-Quality-Measures_f.pdf
- [23] Entreprise COURBON.
Automatique et Informatique pour l'Industrie, Dossier de lot électronique [en ligne], [ref. du mars 2015].
Disponible sur : <http://www.courbon.com/Documentation,36.html>

ANNEXES

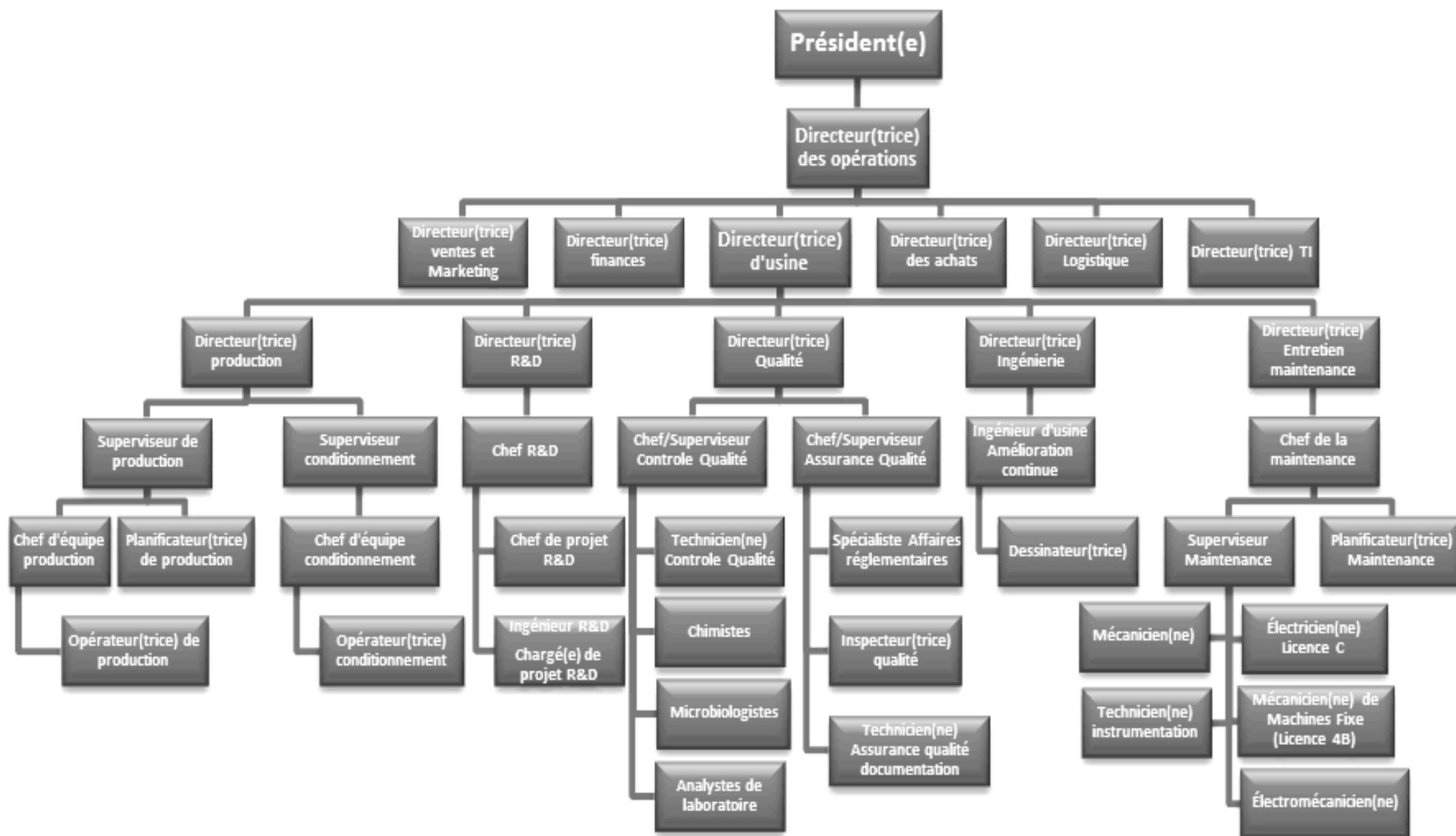
Annexe 1 : Organigramme type d'une usine pharmaceutique

Annexe 2 : Compilation des textes réglementaires pertinents sur la Responsabilité Pharmaceutique en France

Annexe 3 : Exemple d'un flux de libération classique

Annexe 4 : Revue du dossier de lot

Annexe 1 : Organigramme type d'une usine pharmaceutique



Annexe 2 : Compilation des textes réglementaires pertinents sur la Responsabilité

Pharmaceutique en France

Article L5124-2 : Responsabilité pharmaceutique

« Toute entreprise qui comporte au moins un établissement pharmaceutique doit être la propriété d'un pharmacien ou d'une société à la gérance ou à la direction générale de laquelle participe un pharmacien. Elle peut être, en tout ou partie, concédée en location-gérance à une société. Cette société doit être la propriété d'un pharmacien ou comporter la participation d'un pharmacien à sa direction générale ou à sa gérance.

Les pharmaciens mentionnés à l'alinéa précédent sont dénommés pharmaciens responsables. Ils sont personnellement responsables du respect des dispositions ayant trait à leur activité, sans préjudice, le cas échéant, de la responsabilité solidaire de la société.

Dans chaque établissement pharmaceutique de l'entreprise, un pharmacien délégué veille au respect des dispositions du présent livre sous l'autorité du pharmacien responsable de l'entreprise. Lorsque le pharmacien responsable exerce ses fonctions dans l'un des établissements pharmaceutiques d'une entreprise, la désignation d'un pharmacien délégué n'est pas obligatoire dans cet établissement.

Les pharmaciens responsables et les pharmaciens délégués doivent justifier d'une expérience pratique appropriée. »

Article R4235-68

« Le pharmacien responsable mentionné aux articles L. 5124-2, doit en outre veiller à définir avec précision les attributions des pharmaciens et du personnel placé sous son autorité. Il doit former ce dernier aux règles de bonnes pratiques.

Le pharmacien délégué est tenu, dans les limites de sa délégation, aux mêmes obligations. »

Article R5124-36 : Missions du Pharmacien Responsable

Modifié par Décret n°2007-157 du 5 février 2007 - art. 2 JORF 7 février 2007

« En vue de l'application des règles édictées dans l'intérêt de la santé publique, le pharmacien responsable défini à l'article R. 5124-34 assume les missions suivantes dans la mesure où elles correspondent aux activités de l'entreprise ou organisme dans lequel il exerce :

1° Il organise et surveille l'ensemble des opérations pharmaceutiques de l'entreprise ou de l'organisme, et notamment la fabrication, la publicité, l'information, la pharmacovigilance, le suivi et le retrait des lots, la distribution, l'importation et l'exportation des médicaments, produits, objets ou articles concernés ainsi que les opérations de stockage correspondantes ;

2° Il veille à ce que les conditions de transport garantissent la bonne conservation, l'intégrité et la sécurité de ces médicaments, produits, objets ou articles ;

3° Il signe, après avoir pris connaissance du dossier, les demandes d'autorisation de mise sur le marché présentées par l'entreprise ou organisme et toute autre demande liée aux activités qu'il organise et surveille ;

4° Il participe à l'élaboration du programme de recherches et d'études ;

5° Il a autorité sur les pharmaciens délégués et adjoints ; il donne son agrément à leur engagement et est consulté sur leur licenciement, sauf s'il s'agit d'un pharmacien chimiste des armées ;

6° Il désigne les pharmaciens délégués intérimaires ;

7° Il signale aux autres dirigeants de l'entreprise ou organisme tout obstacle ou limitation à l'exercice de ces attributions.

Dans le cas où un désaccord portant sur l'application des règles édictées dans l'intérêt de la santé publique oppose un organe de gestion, d'administration, de direction ou de surveillance au pharmacien responsable, celui-ci en informe le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ou, s'agissant des pharmaciens chimistes des armées, l'inspecteur technique des

services pharmaceutiques et chimiques des armées, à charge pour celui-ci, si nécessaire, de saisir le directeur général de l'agence.

Le pharmacien responsable participe aux délibérations des organes de gestion, d'administration, de direction ou de surveillance, ou à celles de tout autre organe ayant une charge exécutive, de l'entreprise ou de l'organisme, lorsque ces délibérations concernent ou peuvent affecter l'exercice des missions relevant de sa responsabilité et énumérées du 1° au 7° du présent article. »

Article R5124-38 : Calcul des effectifs (fabricant)

« Pour chaque établissement dépendant d'entreprises ou organismes mentionnés aux 1°, 2° et 3° de l'article R. 5124-2, le nombre de pharmaciens adjoints qui assistent et remplacent le pharmacien responsable ou le pharmacien délégué, conformément au deuxième alinéa de l'article L. 5124-4 est fixé comme suit, en fonction de l'effectif du personnel calculé dans les conditions prévues à l'article R. 5124-40 :

1° Un pharmacien adjoint pour un effectif de 20 à 35 personnes ;

2° Un deuxième pharmacien adjoint pour un effectif de 36 à 75 personnes et ainsi de suite par effectif de 40 personnes supplémentaires. »

Article L4221-1 : Conditions d'exercice de la profession

Modifié par Ordonnance n°2009-1585 du 17 décembre 2009 - art. 6

« Nul ne peut exercer la profession de pharmacien s'il n'offre toutes garanties de moralité professionnelle et s'il ne réunit les conditions suivantes :

1° Etre titulaire d'un diplôme, certificat ou autre titre mentionnés aux articles L. 4221- 2 à L. 4221-5 ;

2° Etre de nationalité française, citoyen andorran, ressortissant d'un Etat membre de l'Union européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen, ou ressortissant d'un pays dans lequel les Français peuvent exercer la pharmacie lorsqu'ils sont titulaires du diplôme qui en ouvre l'exercice aux nationaux de ce pays ;

3° Etre inscrit à l'ordre des pharmaciens. Les pharmaciens titulaires d'un diplôme, certificat ou autre titre mentionnés à l'article L. 4221-2 sont dispensés de la condition de nationalité prévue au 2°. »

Article L5124-4 : Pharmacien Responsable et Pharmaciens Délégués

Modifié par Ordonnance n°2010-177 du 23 février 2010 - art. 15

« Le pharmacien responsable et les pharmaciens délégués doivent exercer personnellement leur profession.

Ils doivent se faire assister et, en cas d'absence temporaire ou s'ils font l'objet d'une interdiction d'exercer, se faire remplacer.

En cas de décès du pharmacien propriétaire d'un établissement pharmaceutique, le délai pendant lequel son conjoint ou ses héritiers peuvent faire gérer l'établissement par un pharmacien autorisé à cet effet par le directeur général de l'agence régionale de santé ne peut excéder deux ans. »

Article R5124-30 : Remplacement du Pharmacien délégué

Modifié par Décret n°2009-741 du 19 juin 2009 - art. 1

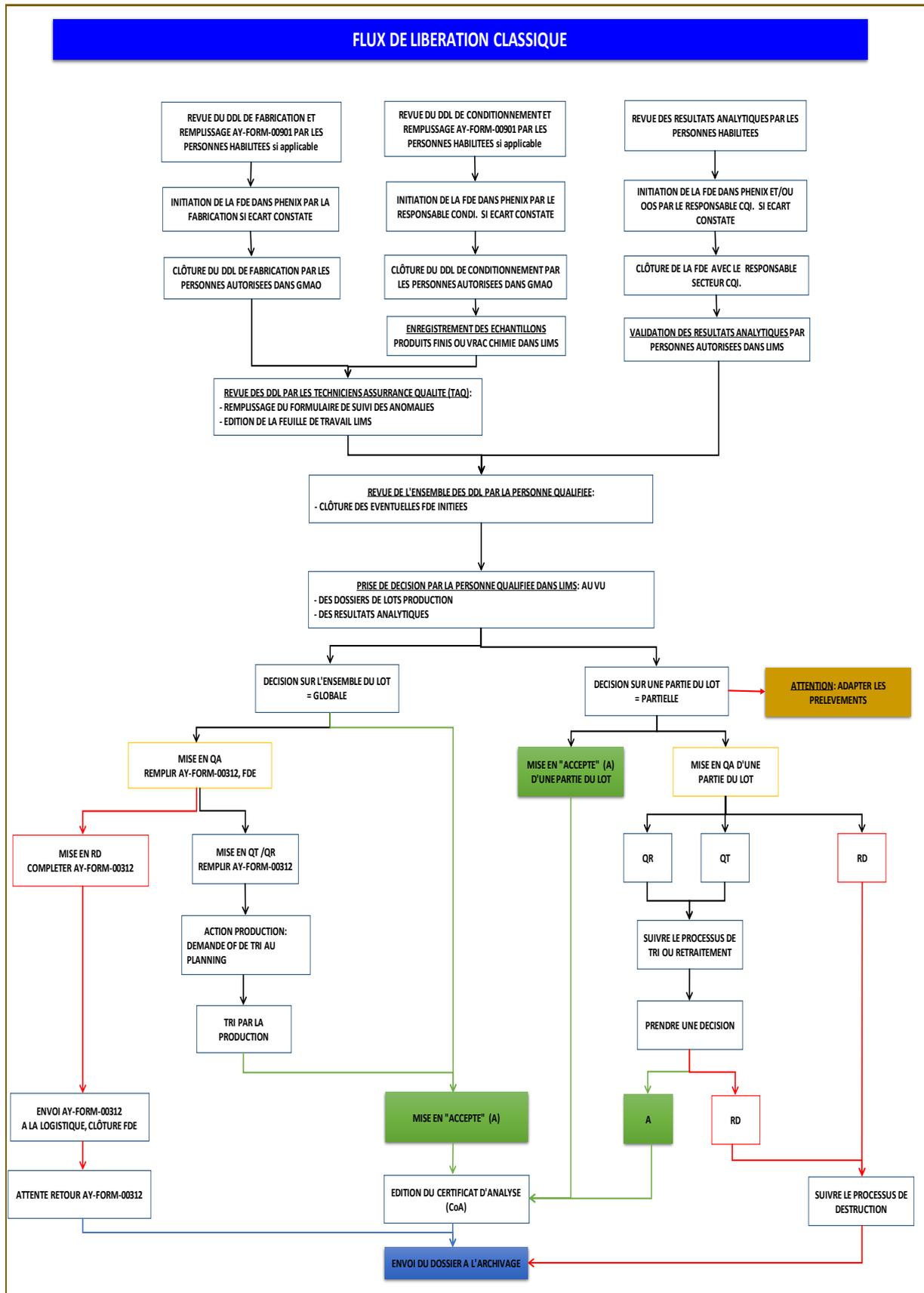
« En application de l'article L. 5124-4, le remplacement d'un pharmacien délégué est assuré dans les conditions suivantes :

1° Par le pharmacien délégué intérimaire désigné par l'autorité compétente mentionnée aux articles R. 5124-23 à R. 5124-28 ;

2° Ou, à défaut, par un pharmacien adjoint de la même entreprise ou du même organisme ou par un pharmacien n'ayant pas d'autre activité professionnelle pendant la durée du remplacement ;

3° Ou, à défaut, pour les établissements dépendant d'entreprises ou organismes mentionnés aux 4° à 12°, au 14° et au 15° de l'article R. 5124-2, par un pharmacien ayant sollicité son inscription au tableau de l'une des sections de l'ordre national des pharmaciens en attendant qu'il soit statué sur sa demande et n'ayant pas d'autre activité professionnelle pendant la durée du remplacement. »

Annexe 3 : Exemple d'un flux de libération classique



Annexe 4 : Revue du dossier de lot

REVUE DOSSIER DE LOT				
Code PF / libelle				
N° de lot :		N° forme si applicable /		
ATELIER FABRICATION :			Vérif. AQP	
Vérifier la présence de la fiche composant et réconciliation (vérification de la quantité produite)				
Renseigner la date de fabrication				
Vérifier la conformité des valeurs environnementales (hygrométrie, température et pressions)				
Vérifier les écarts des tickets de dosage				
Vérifier que toutes les valeurs relevées sont dans les normes				
Renseigner le ou les N° des cuves utilisées				
Vérifier les feuilles de suivi de lavage mélangeur, cuves mobiles et PSO (date du lavage, validité)				
Renseigner le numéro de page si mentions manuscrites				
Vérifier la présence des visas, l'absence de lignes non / mal remplies				
Vérification de la concordance des code article, n° de lot, n° d'OF, n° de cuves/conteneurs/temec/mélangeurs... dans tout le dossier				
		vérification technicien AQ		libération pharmacien
TYPE ANOMALIE		bloquante	non bloquante	bloquante / non bloquante
1 / manque visa				
2 / manque document, echantillothèque, FDE, donnée non renseignée				
3 / erreur, non respect des procédures				
4 / contamination croisée				
5 / Pb de compréhension de l'explication écrite				
6 / VDL				
7 / réconciliation				
Observation				
revue de dossier de fabrication (entourer le résultat)		conforme / non conforme		
si présence de FDE et AS inscrire les N° pour la fabrication et conditionnement, si non noter NA				
ATELIER DE CONDITIONNEMENT :			Vérif. AQP	

Vérifier les commentaires	
Vérifier la Réalisation/Vérification du Vide de Ligne	
Vérifier la présence et le renseignement des documents listés	
Vérifier la validité du nombre de lots transférés de la PSO	
Vérifier la présence de la fiche du suivi des vignettes italiennes	
Vérifier la concordance entre la quantité produite et la quantité renseignée sur fiche composant	
Vérifier les tests de démarrage de lot (éjections, code à barre...)	
Comparer les codes articles avec la fiche composant	
Vérifier les modèles des articles imprimés (étuis, sachets, notices, selon les cas) et la péremption imprimée	
Renseigner la date de péremption / fabrication	
Vérifier les mentions variables avec la fiche de spécification et leur programmation	
Vérifier la conformité de l'échantillothèque DL, ML et FL avec LIMS	
Vérifier la concordance des code article, n° de lot, n° d'OF n° de cuves/temec/mélangeurs... dans tout le dossier	
Vérifier les tickets de pesée et le ticket de bilan et renseigner le nombre de pesées	
Vérifier la conformité de l'aspect du conditionnement	
Renseigner le N° du dernier carton pesé et vérifier qu'il est le dernier carton produit	
Vérifier le bilan de la trieuse pondérale (qté réalisée < production accepté sur TP, date et heure de début et de fin cohérentes avec le déroulement du lot)	
Vérifier la réconciliation des étiquettes cartons	
Vérifier les rendements	
Renseigner le n° de page si mentions manuscrites	
Vérifier la présence des visas, l'absence de lignes non remplies	

TYPE ANOMALIE	vérification technicien AQ		libération pharmacien	
	bloquante	non bloquante	bloquante	non bloquante
1 / manque visa				
2 / manque document, échantillothèque, FDE, donnée non renseignée				
3 / erreur, non respect des procédures				
4 / contamination croisée				
5 / Pb de compréhension de l'explication écrite				
6 / VDL				
7 / réconciliation				
Observation				
revue de dossier de fabrication (entourer le résultat)	conforme / non conforme			
date/visa technicien AQ	date /visa pharmacien à la libération			

Mastery of pharmaceutical batch release of industrial production

ABSTRACT

The transition from a traditional model centered on the product to a multi-stakeholder model offering a drug associated with services, makes the economic environment of increasingly competitive and requires pharmaceutical industries to adopt an approach to improving performance. However, after obtaining a marketing authorization for a drug, it is essential to ensure its production with a fully controlled process, optimized and monitored in a continuous improvement environment. Industrial pharmacists must ensure that production, and related documents are in compliance with the rules of GMP, hence the notions of batch record and pharmaceutical release. It is through the mastery of both manufacturing processes and pharmaceutical batch release that a parametric release strategy can be adopted and secured by an environment of increasingly automated and computerized.

KEYWORDS

Industrial Pharmacist – Production – Quality – Batch record – Pharmaceutical Release – Parametric and Electronic Release – Electronic Batch Record

Maitrise de la libération pharmaceutique des lots de production industrielle

Soutenue à Toulouse, le 03 juillet 2015

RESUME

Le passage d'un modèle traditionnel centré sur le produit à un modèle multi-parties-prenantes proposant un médicament associé à des services, rend l'environnement économique de plus en plus concurrentiel et oblige les industries pharmaceutiques à adopter une démarche d'amélioration des performances. Cependant, après l'obtention d'une AMM d'un médicament, il est essentiel d'assurer sa fabrication par un processus totalement maîtrisé, optimisé et suivi dans un environnement d'amélioration continue. Les pharmaciens industrielles doivent s'assurer que la production, ainsi que les documents s'y rapportant sont en conformité avec les règles des BPF, d'où les notions de dossier de lot et de libération pharmaceutique. C'est au travers la maitrise des deux processus de fabrication et de libération des lots pharmaceutiques qu'une stratégie de libération paramétrique peut être adoptée et sécurisée par un environnement de plus en plus automatisé et informatisé.

Titre et résumé en anglais : Voir au recto de la dernière page

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : Pharmacien industrielle – Production – Qualité – Dossier de lot – Libération pharmaceutique – Libération paramétrique et électronique – Dossier de lot électronique

Intitule et adresse de l'UFR :

Université Paul Sabatier – Toulouse 3
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35, Chemin des Maraîchers
31062 Toulouse Cedex 9

Directeur de thèse : Mme Cécile ARELLANO