

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

**Soutenue publiquement le 7 décembre 2018
Par Antoine RIFFLART**

**Le management de la qualité dans l'industrie
pharmaceutique, cas appliqué à l'annexe 16 des BPF**

Membres du jury :

Président: KARROUT Youness, Maitre de conférence – Laboratoire de pharmacotechnie industrielle – Faculté de pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : KARROUT Youness, Maitre de conférence – Laboratoire de pharmacotechnie industrielle – Faculté de pharmacie de Lille

Assesseur: HAMOUDI-BEN YELLES Mounira, Maitre de conférence – laboratoire de pharmacotechnie industrielle – Faculté de pharmacie de Lille

Membre extérieur: WAUTELET Anne-Lise, Responsable Qualité – Delpharm Lille



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie

M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie

M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

SOMMAIRE :

Remerciements	9
Introduction :	10
L'industrie pharmaceutique :	11
Les différentes branches de l'industrie pharmaceutique :	12
L'industrie pharmaceutique en quelques chiffres, en France :	13
Les acteurs du médicament :	14
La qualité dans l'industrie pharmaceutique	19
Les méthodes de gestion de la qualité	21
La roue de Deming	21
Le diagramme d'Ishikawa :	23
La règle des « cinq pourquoi » :	24
La méthode QQQCCP :	26
Le diagramme de Pareto :	27
L'AMDEC :	28
Le Six Sigma	30
La règle des 8D :	32
Le brainstorming	33
La méthode 5S :	34
Les référentiels utilisés en qualité :	35
Les pharmacopées	35
L'International Conference of Harmonization :	37
ICH Q10, système qualité pharmaceutique :	38
Les normes :	41
Les normes ISO :	42
Les Bonnes Pratiques de Fabrication :	46
L'annexe 16 des BPF	49
En pratique, dans l'industrie pharmaceutique :	54
Les audits:	54
Les inspections:	56
Les CAPA :	57
La gestion des changements :	58
Les réclamations « produit » :	59
Les modifications du dossier d'AMM :	61
Cas appliqué à l'annexe 16 des BPF	63
Rappel sur l'annexe 16 :	64
Démonstration de l'équivalence de transport entre un lot commercial, et son échantillon correspondant, du Brésil jusqu'en Europe :	65
Introduction :	65
Détail des routes de transport du lot commercial et de l'échantillon correspondant:	66
Comparaison des conditions de température pour les deux modes de transport : ..	67
Comparaison des résultats d'analyses en fonction des conditions de transport :	69
Déviations au protocole :	72
Conclusion sur l'équivalence de transport :	72

Analyse de risques concernant le processus d'échantillonnage :	72
Introduction :.....	72
Risques pris en compte dans cette analyse de risque :	73
Probabilité d'occurrence, de détection, et sévérité d'impact :	75
Détermination du niveau de risque :.....	76
Détermination du risque général :	76
Audit mené à Paulinia, au Brésil:	77
Conclusion de l'étude :	77
Conclusion :	78

Remerciements

Je remercie Youness Karrout, président du jury, pour sa sympathie, sa bonne humeur, mais également ses cours très agréables, auxquels j'ai pu assister tout au long de mes études de pharmacie à Lille.

Je tiens également à remercier Anne-Lise Wautelet, pour avoir accepté de faire partie de ce jury, mais également pour sa gentillesse et sa disponibilité permanente. Je garde un très bon souvenir de mon stage de fin de 5^{ème} année avec vous, chez Delpharm.

Merci également à Mounira HAMOUDI-BEN YELLES, pour avoir accepté de faire partie de mon jury.

Un grand merci à mon cousin Thibault, qui a toujours été là pour moi, et qui a pris le temps de m'aider dans la rédaction de ma présentation de soutenance.

Introduction :

De nos jours, l'industrie pharmaceutique est une industrie en pleine expansion, qui emploie plusieurs centaines de millions de personnes dans le monde. Elle offre une large gamme de produits, allant des médicaments à visée humaine, animale, à l'homéopathie ou aux dispositifs médicaux, à un marché qui tend de plus en plus à l'internationalisation. De par leur effet thérapeutique, ou leur action mécanique pour les dispositifs médicaux, ils ont pour but d'améliorer l'état de santé des populations. Toutefois, ils peuvent s'avérer toxiques lorsqu'ils font l'objet d'un mésusage, ou lorsque leur qualité est insuffisante.

Afin de répondre aux exigences de santé publique, aux réglementations de plus en plus contraignantes, et pour satisfaire des clients de plus en plus nombreux dû au phénomène de mondialisation, l'industrie pharmaceutique a dû placer la qualité au centre de ses préoccupations. Les nombreux scandales sanitaires qui ont émergé depuis les années 2000 auront encouragé les autorités à durcir la réglementation, et à inciter les entreprises à adopter cette démarche d'amélioration continue. Comme l'a précisé Joseph Juran, considéré comme l'un des pères fondateurs de la démarche qualité, « le XXème siècle est celui de la productivité, le XXIème siècle sera celui de la qualité ».

Les sites de production ont donc dû adapter leurs pratiques, mettre en œuvre les mesures nécessaires pour pérenniser cette culture de la qualité, et faire en sorte qu'elle soit optimale pour les produits libérés sur le marché. Ces points feront ensuite l'objet de contrôles rigoureux par les autorités compétentes.

A travers cette thèse, après avoir brièvement replacé brièvement l'industrie pharmaceutique dans son contexte et décrit les différents acteurs du médicament, je me suis intéressé aux nombreuses méthodes de management de la qualité et aux différents référentiels utilisés, avant de m'intéresser à un cas appliqué à l'annexe 16 des BPF, correspondant à la démonstration de l'équivalence de transport en un lot commercial et son échantillon respectif, du Brésil jusqu'en Europe.

L'industrie pharmaceutique :

L'industrie pharmaceutique est le premier secteur économique mondial. Elle regroupe à la fois les activités de recherche, de fabrication, et de commercialisation des médicaments à usage humain ou vétérinaire. Dans le monde, les 20 plus grands laboratoires pharmaceutiques emploient près de 1 500 000 personnes.

Le vieillissement de la population, l'accès aux soins de plus en plus facile dans de nombreux pays, l'augmentation des affections de longue durée (hypertension artérielle, diabète...), l'identification de nouvelles maladies, mais également aux progrès de la science, et de la connaissance du corps humain renforcent le besoin en médicaments, et contribuent au développement de cette industrie.

Cependant, l'arrivée des médicaments génériques, les nombreux déremboursements, et les contrôles de plus en plus importants des autorités de santé tendent à freiner cette expansion.

Les différentes branches de l'industrie pharmaceutique :

Toutes les activités des entreprises du médicament sont régulées par le code de santé publique, qui permet de fixer un cadre réglementaire strict, visant à assurer la qualité, la sécurité, et l'efficacité du médicament. Ces activités sont nombreuses, et le pharmacien peut exercer ses fonctions dans bon nombre d'entre elles, par exemple :

➤ La production

C'est le secteur le plus connu, dont les activités sont réalisées sur les sites de fabrication. Sur ces sites de production, l'activité consiste en :

- La fabrication des médicaments en elle-même
- La qualité, qui permet de garantir que les médicaments sont fabriqués selon les spécifications, les exigences requises, et qu'ils ne présentent pas de risque pour les patients
- L'amélioration continue, qui vise à rendre de plus en plus performants les procédés de fabrication

- La qualification et la validation, qui permettent de s'assurer de la conformité des procédés et du matériel utilisé pour la fabrication des médicaments

➤ La R&D

C'est le secteur qui permet de garantir une certaine innovation dans l'industrie pharmaceutique. Elle se compose de la recherche, qui permet de découvrir de nouvelles molécules, et du développement qui permettra d'adapter la production industrielle.

Dans ce domaine, on retrouve également toutes les études précliniques et cliniques, qui permettront de tester l'efficacité et la dangerosité des futurs médicaments.

➤ Le marketing

Ce secteur a pour but de déterminer la stratégie de vente du médicament, afin d'en assurer la promotion auprès des professionnels de santé. C'est également ce secteur qui détermine le packaging, c'est à dire la couleur, la taille de la boîte, les écritures, la forme du blister...

➤ Les affaires réglementaires

Cette branche permet notamment de fixer le prix des médicaments, de rédiger le dossier d'AMM, et de vérifier que toutes les obligations légales concernant la vente et la production des médicaments sont remplies.

L'industrie pharmaceutique en quelques chiffres, en France :

- Un chiffre d'affaires de 53 milliards d'euros, dont 26 milliards d'euros à l'exportation en 2017
- 4 milliards d'euros investis dans la R&D
- 10% du chiffre d'affaires consacré à la recherche
- 3^{ème} pays exportateur mondial de médicaments
- 100 000 employés en France dans l'industrie pharmaceutique

- La France prend part pour environ 4,5% dans le marché mondial du médicament
- Plus de 300 entreprises implantées sur le territoire

Les acteurs du médicament :

- ANSM

L'agence française du médicament existe depuis 1993, et a changé plusieurs fois de nom depuis sa création. D'abord agence du médicament jusqu'en 1999, elle a ensuite été dénommée Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (ou AFSSAPS) jusqu'en 2012, avant de devenir l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ou ANSM). Son rôle est d'assurer la veille sanitaire, et de garantir la qualité, l'efficacité, la sécurité, ainsi que le bon usage des médicaments et des produits de santé destinés à l'homme en général.

Quatre missions principales lui sont attribuées :

- Evaluer les médicaments d'un point de vue scientifique et médico-économique
- Contrôler les laboratoires fabricant en organisant des inspections régulières, ainsi que la publicité
- Avoir une activité de pharmacovigilance, en évaluant les effets indésirables qui lui sont transmis, et en informer les professionnels de santé, les patients, ainsi que le grand public
- Contrôler les essais cliniques réalisés sur des patients

- ANSES

L'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) a été créée en 2010, suite à la fusion de l'agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA), de l'agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV) et de l'agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (AFSSET). Cette agence est sous la tutelle des ministères de la santé, de l'agriculture, de l'environnement, du travail, et de la consommation, et dispose de plusieurs rôles:

- Assurer la sécurité sanitaire, pour tout ce qui concerne l'environnement, le travail et l'alimentation
 - Mettre en œuvre une expertise scientifique pour évaluer les risques relatifs à ces domaines
 - Mettre en place un système de surveillance du marché des produits phytopharmaceutiques, et des produits biocides
 - Garantir la qualité, l'efficacité et la sécurité de ces médicaments vétérinaires, et mettre en place des inspections pour contrôler les laboratoires concernés par la fabrication de ces médicaments
- EMA

L'agence européenne du médicament (EMA) a été créée en 1995, et a porté le nom d'agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMEA) jusqu'en 2004. Elle est basée à Londres, et a autorité sur plus de 40 agences nationales de l'union européenne, dont l'ANSM et l'ANSES. Ses principales missions sont les suivantes :

- Encadrer le développement des nouveaux médicaments à usage humain et vétérinaire
- Promouvoir la santé publique et animale, en assurant l'évaluation des médicaments humains et vétérinaires, et en mettant en place un système de pharmacovigilance
- Evaluer d'un point de vue scientifique, les demandes européennes d'autorisation de mise sur le marché
- Promouvoir la recherche et l'innovation dans l'industrie pharmaceutique
- Attribuer la désignation « médicament orphelin », pour les médicaments destinés au traitement des maladies rares.

- HAS

La Haute Autorité de Santé a vu le jour en 2004 en France, suite à la loi relative à l'assurance maladie. C'est une autorité indépendante, dont le caractère scientifique se base sur l'avis de près de 3000 experts. Ses missions se résument à :

- L'évaluation médicale et économique des médicaments, des actes, et des prestations réalisées par les professionnels de santé. Cette évaluation sera prise en compte dans leur remboursement.
- Etablir des recommandations dans de nombreux domaines tels que les bonnes pratiques cliniques, les études médico-économiques, la santé publique, la prise en charge. Ces recommandations seront prises en compte dans le cadre des décisions prises par les pouvoirs publics.
- La certification des établissements de santé, de certains professionnels de santé, et des sites internet relatifs à la santé.

- CEPS

Créé en 2005, le comité économique des produits de santé (CEPS) est un organisme interministériel, dont le principal rôle est de fixer le prix des médicaments et des dispositifs médicaux à usage individuel. Il se base sur l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) établi par la commission de transparence de la HAS. Cette ASMR est évalué sur 5 niveaux (majeure, importante, modéré, faible, insuffisante) et se base sur une analyse comparative avec les autres médicaments, en mesurant les progrès apportés par un médicament, par rapport aux autres censés traiter la même pathologie.

- UNCAM

L'union nationale des caisses de l'assurance maladie (UNCAM) a vu le jour en 2004, suite à la publication de la loi relative à l'assurance maladie. Son rôle est de déterminer le taux

de remboursement des médicaments, à l'aide du Service Médical Rendu (SMR), établi également par la commission de transparence de la Haute Autorité de Santé.

Ce service médical rendu est établi sur 4 niveaux, et repose sur les critères suivants :

- La gravité de l'affection à traiter
- L'efficacité du médicament et ses effets indésirables potentiels
- La place dans la stratégie thérapeutique du produit
- Le caractère préventif ou curatif du médicament

- Industrie du médicament

Cette industrie constitue le premier secteur économique mondial, et exerce les activités de recherche, de fabrication, et de commercialisation des médicaments à usage humain ou vétérinaire. Ces industries doivent disposer d'un service de pharmacovigilance, pour détecter tout événement indésirable relatif aux médicaments qu'ils fabriquent, et les transmettre à l'ANSM.

- CRPV

Les 31 centres régionaux de pharmacovigilance sont répartis équitablement sur tout le territoire français. Ils assurent le recueil des événements indésirables transmis par les patients ou les professionnels de santé, et les transmettent à l'ANSM. Ils participent également à la formation et l'information des patients et des professionnels de santé, en terme d'événements indésirables qui se seraient produits sur leur territoire.

- L'agence nationale de santé publique

Dénommée jusqu'en 2016 institut de veille sanitaire, l'InVS est un organisme public sous la tutelle du ministère de la santé. Il a différentes missions, parmi lesquelles :

- Surveiller de manière permanente, l'état de santé des populations

- Garantir la veille sanitaire, en détectant de manière précoce, tout élément susceptible d'affecter l'état de santé des populations.
 - Assurer l'alerte sanitaire dans le cas où l'état de santé des populations serait menacé, et recommander au ministère de la santé, des mesures pour limiter l'impact du problème
 - Gérer les situations de crise sanitaire
- Professionnels de santé

Ils sont au cœur du système de santé, puisque ce sont eux qui prescrivent, administrent, et délivrent les médicaments aux patients. Ils ont un devoir de pharmacovigilance, en déclarant tout effet indésirable au centre régional de pharmacovigilance.

- Patients et associations de patients

Les patients et les associations de patients sont les utilisateurs finaux des produits fabriqués par l'industrie pharmaceutique. Ils ont également un rôle de santé publique à jouer, puisqu'ils doivent déclarer la survenue de tout effet indésirable dont ils feraient l'objet. De par la connaissance de leur maladie, ils peuvent également apporter des informations aux autorités, en vue d'améliorer le système de santé.

La qualité dans l'industrie pharmaceutique

La qualité est un terme qui vient du latin, inventé par Cicéron, et signifie « manière d'être ». C'est une notion très vaste, qui s'oppose à la notion de quantité, dont le dictionnaire Larousse donne six définitions, parmi lesquelles:

- « Aspect ou manière d'être de quelque chose, ensemble des modalités sous lesquelles quelque chose se présente »
- « Ensemble des caractères, des propriétés qui font que quelque chose correspond bien ou mal à sa nature, à ce qu'on en attend »
- « Ce qui rend quelque chose supérieur à la moyenne »
- « Trait de caractère, manière de faire, d'être que l'on juge positivement »

Cette notion de qualité est subjective, et va dépendre du point de vue sous lequel on se place. Par exemple, le client va attacher de l'importance au prix, à l'esthétique, à la performance, la fonctionnalité ou au fait que son besoin soit comblé, alors qu'une entreprise va accorder de l'importance à la fidélité de ses clients, la rentabilité de son produit, sa part de marché, sa compétitivité...

Dans l'industrie pharmaceutique, un produit est dit de qualité, si tout son circuit, allant de l'obtention des matières premières à la distribution sur le marché, est conforme aux bonnes pratiques de fabrication.

Dans les entreprises, l'assurance qualité se concentrera donc sur tout ce qui pourra avoir un impact sur la qualité du médicament à chacune des étapes de son circuit, et visera à garantir que les produits ont la qualité requise, pour l'usage auquel ils sont destinés. C'est une mesure préventive qui s'assure de la qualité, l'efficacité, et la sécurité du médicament, ainsi que de sa conformité aux normes et aux spécifications en vigueur. Une des difficultés de l'assurance qualité est de s'adapter aux normes, spécifications, et exigences qui diffèrent selon les pays.

L'assurance qualité se décompose en trois parties, juridique, réglementaire, et technique, et repose sur 3 axes :

- AQ système, qui traite la gestion documentaire, la validation, la qualification, les audits internes et fournisseurs, ainsi que la formation.
- AQ produit, qui concerne la revue et la libération des dossiers de lots, ainsi que les CAPA et déviations.
- AQ client, orientée vers les audits clients, la gestion des modifications, les cahiers des charges, et la revue annuelle qualité produit.

Elle présente une vision plus étendue que le contrôle qualité, qui se cantonne à l'identification des erreurs déjà commises, et aux écarts par rapport aux spécifications. Les principaux rôles du contrôle qualité sont donc :

- De contrôler les principes actifs, matières premières, produits semi finis, et produits finis
- De valider les méthodes analytiques
- D'assurer le transfert analytique entre les laboratoires
- De garantir l'amélioration continue des méthodes utilisées pour le contrôle

Les méthodes de gestion de la qualité

La roue de Deming

La roue de Deming, du nom de son inventeur, représente une méthode de management de la qualité qui permet de s'inscrire dans un processus d'amélioration continue. Datant des années 50, elle est plus que jamais d'actualité.

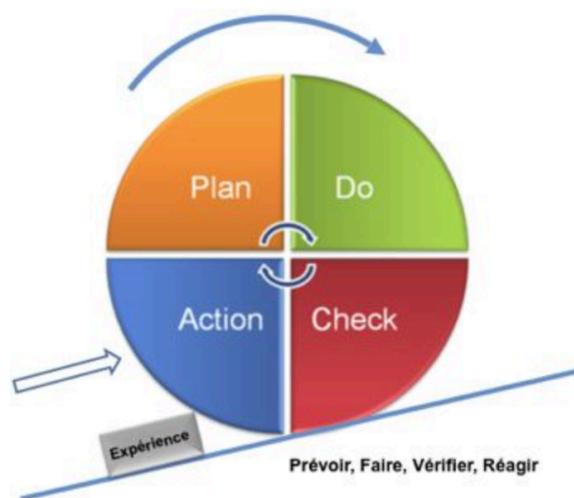
Cette méthode est utilisée dans de nombreux domaines (logistique, finance, production, marketing, ressources humaines...) et se décompose en quatre phases, qu'il faut répéter, tant que le niveau de qualité souhaité n'est pas atteint.

Ces quatre phases sont les suivantes :

- Plan : Préparer, planifier ce qu'on va réaliser, établir les objectifs, définir les tâches à exécuter, estimer les coûts...
- Do : Faire, réaliser les tâches prévues
- Check : Vérifier les résultats, et les contrôler avec les prévisions
- Act : Corriger, identifier les causes des écarts entre ce qui était prévu, et ce qui a été réalisé, redéfinir le processus si nécessaire

On représente une cale sous la roue, symbolisant l'expérience, ce qui exclut tout retour en arrière. A chaque étape, la roue avance d'un quart de tour, symbolisant également cette progression constante, et cette démarche d'amélioration continue.

Cette méthode est particulièrement adaptée à la résolution des problèmes au sein des entreprises. Elle leur permet, grâce à des cycles courts, de se remettre constamment en question. Toutefois, dans le cadre de situations de crise où une solution doit être trouvée d'urgence, cette méthode est trop lourde à mettre en place.



Le diagramme d'Ishikawa :

Le diagramme d'Ishikawa, aussi appelé diagramme en arêtes de poisson, ou diagramme de causes et effets, est également un outil de gestion de qualité qui permet d'identifier les causes d'un problème.

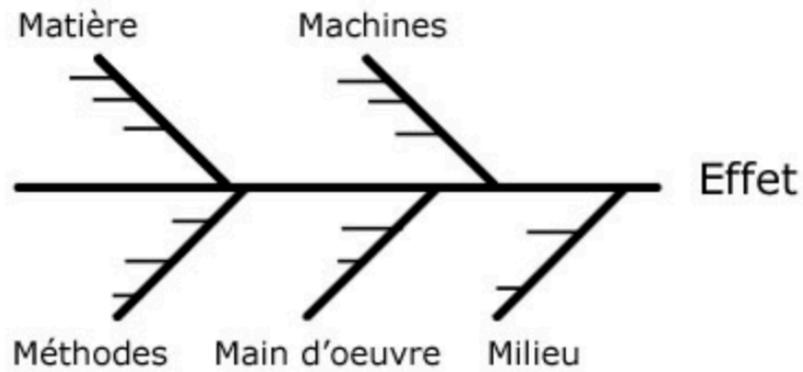
Il s'articule autour du concept des 5M, ce qui signifie que lorsqu'un problème survient, il faut en rechercher l'origine autour des cinq causes suivantes :

- Matières : Les matières premières
- Matériel : L'équipement, les machines, le matériel informatique, les logiciels
- Méthodes : Méthodes techniques et procédures,
- Milieu : L'environnement, le contexte de travail
- Main d'œuvre : Les interventions humaines, le personnel

Ce diagramme d'Ishikawa est souvent utilisé dans le cadre de brainstorming, lorsqu'on cherche à identifier les causes d'un effet précis.

Certaines variantes existent, puisqu'on parle parfois des « 6M », lorsqu'on ajoute aux cinq domaines précédents, celui de la « Mesure » qui prend en compte le biais ou les erreurs liées aux outils permettant les analyses. Les entreprises de services parlent quant à elle des « 8M », et ajoutent à la version précédente, les notions de « management » et de « moyens financiers ».

Il peut également arriver que le terme de « maintenance », correspondant au « 9^{ème} M » soit ajouté. Un équipement peut donner satisfaction à l'état neuf, ou lorsqu'il est correctement entretenu, mais un défaut de maintenance peut être à l'origine de certains défauts ou de pannes.



La règle des « cinq pourquoi » :

Cette règle des « cinq pourquoi » est également un outil qualité, utilisé pour résoudre certains problèmes, et permettant d'identifier les causes profondes d'un dysfonctionnement.

En se posant plusieurs fois la question « pourquoi », on retire une à une les différentes couches menant à un problème, pour enfin arriver à la cause racine. En règle générale, il faut se poser cinq fois la question « pourquoi », pour déceler la cause racine. Toutefois, selon la nature du problème, il se peut que l'on ait à se poser plus ou moins de cinq fois la question.

Cette méthode est simple d'utilisation, mais afin de la rendre efficace, il convient de respecter certaines règles, telles que :

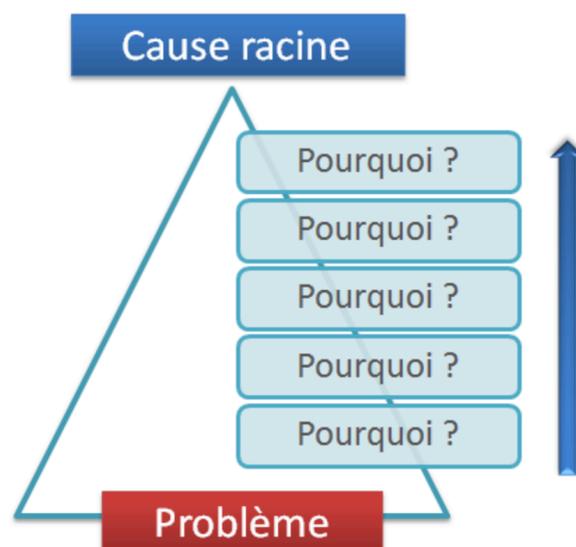
- Ne l'utiliser qu'avec des personnes directement concernées par le problème
- Rester factuel
- Ne pas travailler par déduction, ou en émettant des suppositions
- Se cantonner uniquement aux causes pour lesquelles il est possible d'effectuer un contrôle

Un problème ne se limitera généralement pas à une seule cause, mais la règle des « cinq pourquoi » restera la même. Il faudra ainsi traiter chacune des causes, pour déceler la ou les causes racines.

On peut rapprocher la règle des cinq pourquoi à la règle des « cinq M ». Ainsi, à la question « pourquoi ce problème est apparu », il faudra se poser successivement les questions suivantes :

- Certaines causes proviennent-elles de la main d'œuvre ?
- Certaines causes proviennent-elles des matières utilisées?
- Certaines causes proviennent-elles des méthodes?
- Certaines causes proviennent-elles du milieu ou du contexte de travail ?
- Certaines causes proviennent-elles des machines?

Cette méthode est donc adaptée à de nombreuses entreprises, et permet de résoudre un problème récurrent, qui est celui d'arrêter la recherche de causes dès que la première a été identifiée. Toutefois, pour les cas complexes impliquant plusieurs causes, cette démarche n'est pas adaptée.



La méthode QQQCCP :

La méthode QQQCCP, également appelée méthode de questionnement, est aussi très utilisée dans le domaine de la qualité. Elle permet, en se posant un certain nombre de questions ouvertes, de cerner précisément un problème, de le résoudre, et d'y apporter des actions correctives.

Elle est adaptable à de nombreuses problématiques, et se décompose en 3 grandes étapes :

- Une description de la situation initiale
- Faire ressortir les problèmes principaux, et les hiérarchiser
- Trouver des solutions, et proposer des actions correctives adaptées

Ainsi, en se posant les différentes questions suivantes, une analyse presque exhaustive de la situation est effectuée, et de nombreux domaines sont explorés. La qualité de la réponse à ces différentes questions, conditionnera celle de l'analyse.

- Quoi : objet, action, procédés...
- Qui : le personnel, les clients, les fournisseurs...
- Où : lieu, services, locaux...
- Quand : durée, fréquence, moment, délai...
- Comment : moyens, procédures, modes opératoires
- Combien : budget, coût, ressources...
- Pourquoi : actions correctives, préventives, atteinte des objectifs...

Afin d'affiner l'analyse, on peut également se poser la question « pourquoi », à chaque question du QQQCCP.

Le diagramme de Pareto :

Le diagramme de Pareto est un outil utilisé dans de nombreux domaines, qui permet, en un clin d'œil, de hiérarchiser les problèmes en fonction de leur fréquence d'apparition, et d'établir des priorités dans leur traitement.

Au début du XX^{ème} siècle, Vilfredo Pareto, un économiste italien, a fait le constat que 80% des richesses étaient détenues par 20% de la population. C'est ainsi que par analogie, Joseph Juran, l'un des fondateurs de la démarche qualité, en a tiré l'idée que 20% des causes sont responsables des 80% des effets. Cette observation est aujourd'hui connue sous le nom de loi des 80/20.

Cette méthode part du principe que la majorité des impacts sont dus à une minorité de causes, et dicte donc les points sur lesquels il faut agir, pour améliorer la situation. Dans le monde industriel, on peut citer de nombreuses applications de cette loi, par exemple :

- 20% des clients permettent de réaliser 80% du chiffre d'affaires
- 20% des produits stockés représentent 80% des coûts de stockage
- 80% des retours clients proviennent de 20% de produits défectueux

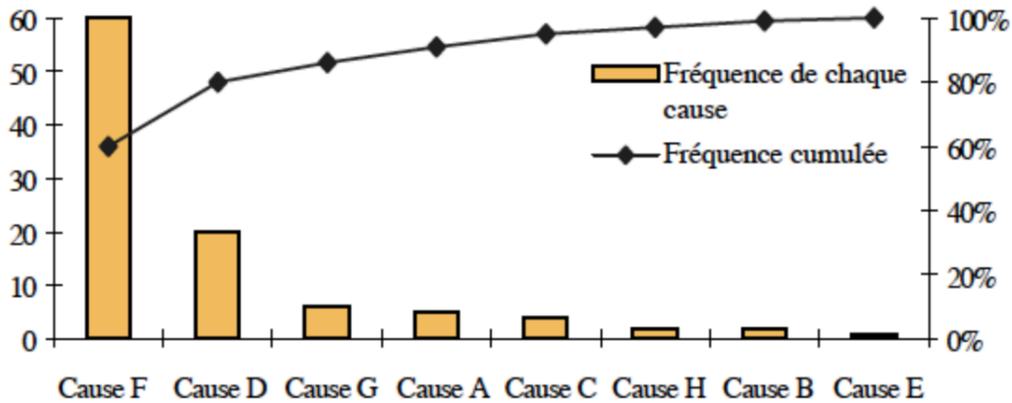
Cette répartition 80/20 n'est pas une science exacte. Parfois, la règle du 75/25 ou du 60/40 s'appliquera, mais très souvent, la distribution 80/20 s'appliquera naturellement.

En affirmant qu'un nombre limité de causes est la source de 80% des problèmes, cette méthode a un réel impact en communication. Elle donne du poids à une argumentation, et permet facilement de faire prendre conscience de la situation.

Un diagramme de Pareto se construit de la manière suivante :

- Analyse du sujet
- Collecte des données
- Classement de ces données, pour établir des catégories principales
- Calculer le pourcentage de chaque catégorie par rapport au total
- Trier les catégories par ordre d'importance, et calculer le pourcentage cumulé

L'axe des abscisses représente les causes, alors que l'axe des ordonnées, les effets du problème.



L'AMDEC :

L'AMDEC est l'analyse des modes de défaillances, de leurs effets, et de leur criticité. Cette méthode a d'abord été utilisée dans les années 50 par l'industrie aérospatiale américaine pour démontrer la sécurité d'un produit, et est toujours très utilisée aujourd'hui, dans le cadre de la démarche qualité.

Grâce à une analyse préventive qui se base sur l'expérience et les connaissances de chaque participant au groupe AMDEC, elle permet de déterminer et de prendre en charge les défaillances, les causes potentielles des défauts avant qu'ils n'apparaissent, ainsi que leurs effets.

Au sein d'une entreprise, la mise en place de ce système permettra ainsi :

- D'optimiser la production, et d'obtenir « le bon produit du premier coup »
- De limiter les défaillances, d'apporter une stabilité au système étudié, et ainsi d'optimiser les coûts
- De fixer un seuil de qualité à atteindre, et de mettre en place des moyens pour y parvenir
- D'analyser chacun des défauts de production, et d'augmenter la satisfaction des clients

- De rédiger des recommandations en cas de défaillance, et d'optimiser les contrôles pour éviter que le défaut survienne de nouveau

Il existe différents types d'AMDEC :

- L'AMDEC Produit, qui consiste en une identification des défauts du produit, et à comparer sa conformité avec le cahier des charges, en vue d'assurer sa qualité.
- L'AMDEC Fonctionnelle, qui consiste en une analyse des défaillances à l'étape de conception des produits.
- L'AMDEC Process, qui permet l'identification des défaillances du procédé de fabrication, dont les écarts pourraient avoir un effet sur la qualité des produits fabriqués.
- L'AMDEC Moyen de production, qui consiste en une analyse de risques liés aux défaillances de la chaîne de production.
- L'AMDEC Flux, qui consiste à analyser les risques liés à l'approvisionnement des matières premières et différents matériaux.

L'AMDEC permettra d'établir un indice de criticité, qui dépend de trois paramètres, auxquels on attribue une note de 1 à 10 :

- La fréquence des défaillances
- La gravité des défaillances
- La qualité du système de détection

Cet indice de criticité sera obtenu par le produit de ces trois notes : Criticité = Fréquence x Gravité x Détection

Les entreprises se fixent généralement un indice de criticité à ne pas dépasser. Plus cette note sera élevée, plus la défaillance sera importante, et plus l'entreprise devra rechercher des axes d'améliorations possibles, pour ramener cette note à un niveau acceptable.

Cette criticité peut également être établie à partir d'une matrice de criticité, mais qui ne prend en compte que deux paramètres : la fréquence, et la gravité.

		Niveau de Gravité			
		Insignifiant	Faible	Elevé	Critique
Fréquence	Très fréquent	Indésirable	Inacceptable	Inacceptable	Inacceptable
	Fréquent	Acceptable	Indésirable	Inacceptable	Inacceptable
	Occasionnel	Acceptable	Indésirable	Indésirable	Inacceptable
	Isolé	Négligeable	Acceptable	Indésirable	Indésirable
	Rare	Négligeable	Négligeable	Acceptable	Indésirable
	Très rare	Négligeable	Négligeable	Négligeable	Acceptable

L'AMDEC présente toutefois certaines limites, puisqu'elle ne permet pas d'avoir une vision croisée et dynamique des choses, lorsque plusieurs défaillances surviennent en même temps.

Le Six Sigma

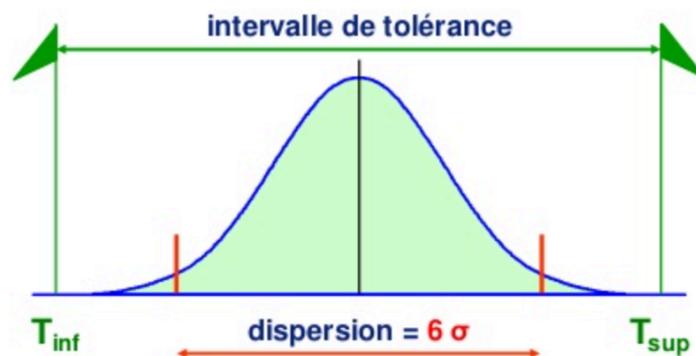
Cette méthode, élaborée par Motorola, a vu le jour dans les années 80. Alors en proie à de grosses difficultés pour satisfaire ses clients, cette entreprise a établi cette méthode en vue de limiter les variations, les défauts, et d'optimiser de façon continue les procédés de fabrication de ses produits.

Elle ne consiste pas en un contrôle systématique des produits, mais vise à s'assurer que le processus de fabrication est fiable et reproductible. Elle repose sur deux axes principaux :

- Les avis des clients recueillis par des sondages, des questionnaires de satisfaction, l'analyse des réclamations. Les besoins et les avis de ces derniers doivent être parfaitement compris
- Des indicateurs tels que les ventes, et la fidélité des clients

Le six sigma est aujourd'hui utilisé par bon nombre d'entreprises. Il consiste à réduire la variabilité d'un processus pour améliorer la qualité globale d'un produit, tendre vers le zéro défaut, et ainsi donner satisfaction aux clients. Cette démarche s'inscrit dans un objectif de qualité totale, et vise à éviter tout retour client, toute correction, toute retouche, toute réparation, et surtout, tous les coûts associés. Seuls les produits correspondant exactement aux spécifications doivent être livrés.

La lettre grecque Sigma correspond à l'écart-type, qui est une mesure de dispersion d'un processus. Six sigma correspondent donc à six écarts-type, et la méthode vise ainsi à ce que les produits issus d'un même processus, soient compris dans un intervalle s'écartant au maximum de 6 sigma par rapport à la moyenne générale des produits issus de ce processus.



La méthode des six sigma utilise l'outil DMAIC, composé de cinq étapes :

- Définir l'objectif
- Mesurer les besoins et les attentes des clients
- Analyser les problèmes, et les faiblesses du procédé de fabrication
- Améliorer constamment le processus
- Contrôler, pour garantir la qualité à long terme

Avec un process six sigma, on obtient 3,4 défauts par million d'unités produites, ce qui correspond à 99,99966% des produits fabriqués qui ont la qualité requise.

La règle des 8D :

La règle des 8D, qui tire son nom de l'anglais « 8 Do », est une méthode collaborative et structurée de résolution des problèmes, répandue dans l'industrie. Elle permet de remonter jusqu'aux causes racines d'un problème, et ainsi éviter que la situation ne se reproduise.

Elle se décompose en huit étapes :

- La définition du groupe de travail, qui va regrouper des personnes disposant de compétences variées, afin d'avoir une vision plus large du problème, et une plus grande richesse de points de vue. Le nombre de personnes participant à l'étude dépendra de l'importance du problème.
- La description du problème, qui va permettre de s'assurer que chacun des membres en a une vision commune. Afin de le définir, des outils tels que le diagramme D'Ishikawa ou le QQOQCCP, précédemment décrits, peuvent être utiles. Cette étape permet également d'évaluer l'éventuelle récurrence de ce problème.
- La correction immédiate du problème par des actions temporaires, afin d'éviter que le client ne continue de recevoir des produits non conformes, et ne répondant pas à ses attentes.
- L'analyse des causes profondes, à l'aide de l'AMDEC, des 5M, ou des cinq pourquoi, afin de déterminer l'origine exacte du défaut ou du dysfonctionnement.
- La mise en place des actions correctives qui cette fois-ci, seront permanentes, et viseront à éviter toute récurrence du problème.

- La mesure de l'efficacité des actions correctives, par la mise en place de tests et de contrôles, pour s'assurer que la situation est résolue de manière pérenne.
- La standardisation des actions d'améliorations, en déployant les actions mises en place à une plus large échelle. Ces actions ne seront plus correctives, mais deviendront ici préventives.
- La clôture du 8D, qui permet d'établir un bilan de ce qui a été apporté, de mettre à jour les modes opératoires et procédures, et de capitaliser de l'expérience pour les situations à venir.

Le brainstorming

Le brainstorming est une méthode controversée, mais toujours très utilisée en qualité pour trouver des solutions à un problème. Elle a été inventée en 1939 par Alex Osborn, un publicitaire américain, pour trouver un nombre important d'idées publicitaires et promotionnelles les clients de son agence.

Elle se déroule en quatre étapes, qui doivent être rigoureusement respectées pour que la démarche soit productive :

- La phase de constitution d'un groupe de 5 à 10 personnes, possédant une large vision des choses. Pour que ce groupe puisse s'exprimer de manière efficace, il faut veiller à ce que les liens hiérarchiques entre les individus ne soient pas à frein.
- La définition de la question de départ, pour laquelle chacun doit avoir une vision commune du problème à résoudre.
- La phase de recherche d'idées, dont le but est que chacun émette le plus d'idées possible, sans limite ni censure. Aucune de ces idées ne doit être mise de côté. C'est la spontanéité des participants qui est recherchée à cette étape.

- Classer les idées en éliminant les doublons, celles qui sont le moins appropriées, pour ne garder que les plus pertinentes afin de traiter de problème.

Différents comportements sont à proscrire pour assurer le bon déroulement du brainstorming :

- Il ne faut ni juger, ni critiquer l'avis des autres participants, pour ne pas impacter la libre expression des idées de chacun.
- Eliminer d'emblée les idées semblant trop farfelue, est également à bannir, car souvent, elles ont été à la base des plus grandes innovations.
- Travailler sur un problème au départ trop large ne sera pas non plus judicieux, car trop d'idées risqueraient d'émerger, et le temps imparti deviendrait insuffisant.

Le but sera ainsi de produire le plus d'idées possible, afin de rebondir sur celles-ci, pour trouver une solution au problème.

La méthode 5S :

D'origine Japonaise, et inventée dans le cadre de la production des usines Toyota, cette méthode fait également partie de la démarche qualité. Dans le cadre de la mise en place d'une démarche de qualité totale, elle permet d'optimiser l'organisation, d'augmenter l'efficacité d'un poste de travail, et plus généralement d'une entreprise.

Cette méthode tire son nom de chacune des opérations à effectuer pour qu'elle soit efficace :

- Seiri : Débarrasser et alléger l'espace de travail de tout ce qui n'est pas directement utile, et qui ne sert pas.
- Seiton : Ranger, afin d'optimiser l'organisation du poste de travail.
- Seiso : Nettoyer, et augmenter l'état de propreté des lieux.

- Seiketsu : Ordonner, dans le but d'éviter l'apparition d'un certain désordre, et faire en sorte que chacun puisse s'y retrouver.
- Shitsuke : Etre rigoureux, en appliquant strictement les quatre étapes précédentes pour que la méthode soit réellement performante.

Correctement appliquée, l'entreprise pourra tirer profit de nombreux avantages, puisqu'elle permettra :

- D'optimiser le temps, les conditions de travail, et les déplacements
- D'éviter le désordre, la perte des documents, et la détérioration du matériel
- De limiter les accidents de travail, et d'améliorer le moral et les conditions de travail des employés
- De réduire les dépenses en temps et en énergie
- D'assurer une meilleure qualité de la production
- D'améliorer l'image de l'entreprise, et d'augmenter son chiffre d'affaires

Les référentiels utilisés en qualité :

Les pharmacopées

Le terme pharmacopée, vient du grec « farmakopoiía », qui signifie « l'art de préparer les médicaments ».

A l'origine, elles désignent des ouvrages qui recensent les plantes, ainsi que les substances d'origine minérale ou animale, ayant des propriétés thérapeutiques. Aujourd'hui, les pharmacopées désignent un ouvrage, à caractère obligatoire, qui décrit :

- Les critères de puretés des matières premières entrant dans la composition des médicaments
- La formule et les modes de préparation des médicaments composés
- Les méthodes de contrôle utilisées pour qu'ils soient conformes à la libération sur le marché
- Les différentes techniques d'identification.

L'ensemble de ces caractéristiques, qui permettent de garantir une qualité optimale des médicaments, est regroupé sous forme de monographies régulièrement mises à jour.

Il existe les pharmacopées nationales, telles que la pharmacopée française, la pharmacopée britannique, américaine... et les pharmacopées internationales telles que la pharmacopée européenne, ou celle publiée par l'OMS.

Du fait de l'arrivée de nombreux pays émergents sur le marché du médicament, de nombreuses pharmacopées voient le jour, rendant la situation plus complexe, et posant des problèmes d'harmonisation, notamment concernant les méthodes analytiques.

Les principales pharmacopées sont :

- La pharmacopée française, qui était dénommée Codex jusqu'en 1963, et en est actuellement à la 11^{ème} édition. Elle est publiée par l'ANSM, et contient uniquement des textes en français, à l'exception de ceux relatifs aux préparations homéopathiques, qui peuvent également être publiés en anglais, mais ne seront pas opposables.
- La pharmacopée américaine, communément appelée USP, révisée tous les 5 ans.
- La pharmacopée japonaise, actuellement à la 17^{ème} édition depuis 2016.
- La pharmacopée européenne, rédigée et publiée par l'EDQM, dont la version en vigueur est la 9^{ème} édition. Elle est appliquée dans les 37 états membres de l'union européenne, signataires de la convention relative à l'élaboration de la pharmacopée européenne, et peut être complétée dans certains pays, par une pharmacopée nationale. Les textes sont publiés à la fois en français, et en anglais.

- La pharmacopée internationale, dont la version en vigueur est la 4^{ème} édition, qui est publiée par l’OMS, uniquement en anglais. Elle permet de donner une base commune à tous les pays concernant l’établissement des spécifications nationales, mais elle est dépourvue de statut légal.

Des accords ont été passés entre les pharmacopées européenne, japonaise et américaine, dans le but d’harmoniser la présentation des monographies. De nombreuses autres pharmacopées, telles que les pharmacopées brésiliennes, chinoises, indiennes sont publiées, mais elles ne revêtent pas le même statut juridique.

Jusqu’à l’époque contemporaine, la pharmacopée traditionnelle, qui comprenait des textes relatifs aux plantes et substances d’origine animale ou végétale ayant des propriétés thérapeutiques était utilisée en Europe. Aujourd’hui, elle a été abandonnée au profit de la pharmacopée européenne et des différentes pharmacopées nationales, mais elle constitue toujours une base pour la médecine traditionnelle chinoise.

L’International Conference of Harmonization :

La conférence internationale sur l’harmonisation qui a été créée en 1990, rassemble des représentants des différents pays d’Europe, du Japon et des Etats-Unis. Elle a pour objectif d’harmoniser les exigences concernant l’enregistrement des médicaments à usage humain, et de discuter de ses aspects scientifiques et techniques. Cette harmonisation vise ainsi à garantir la sûreté, la qualité, et l’efficacité des médicaments enregistrés dans les différents pays participants. Afin de pouvoir faire partie de cette conférence, les pays participants doivent au préalable disposer d’un système certifié et homologué de réglementation pharmaceutique, et de respect des bonnes pratiques de fabrication.

Cette commission a largement évolué depuis les années 1990, dans le but de répondre à la mondialisation des médicaments, à la pression du commerce international, et de permettre à tous d’accéder à la santé.

L'ICH établit ainsi des lignes directrices dans quatre domaines, que les laboratoires peuvent suivre pour le développement et la fabrication de leurs produits. Bien que leur application soit considérée comme nécessaire par beaucoup, leur application n'est pas obligatoire. Ces quatre domaines sont :

- Q : Qualité
- S : Sécurité
- E : Efficacité
- M : Multidisciplinaires

Parmi les lignes directrices les plus connues, on peut citer ICH E6 qui concerne les bonnes pratiques cliniques, ICH Q1 pour la stabilité, ICH Q6 relatif aux spécifications, ou encore ICH Q10 spécifique au système qualité pharmaceutique.

Ces recommandations ont pour objectif ultime d'augmenter la qualité de vie des populations, mais leur mise en place représente un coût élevé pour les industries. Par ailleurs, seuls 17 pays composent l'ICH. 85% de la population mondiale n'est ainsi pas représentée, ce qui constitue un défaut de taille.

Un autre rôle majeur de l'ICH, a été de rédiger le MeDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), dont le but était de regrouper tous les termes internationalement reconnus, en vue de faciliter la réglementation des produits à usage humain. Elle a ainsi répondu au besoin des autorités, en leur permettant d'échanger plus aisément et avec exactitude, à échelle nationale ou internationale, des informations sur les différents médicaments.

ICH Q10, système qualité pharmaceutique :

Cette ligne directrice élargit le cadre des BPF, et décrit un système qualité pharmaceutique qui peut s'appliquer à toutes les étapes du cycle de vie d'un médicament, à savoir :

- Le développement pharmaceutique, comprenant notamment le développement de la substance active, la formulation, le développement du procédé de fabrication et des méthodes analytiques...

- Le transfert de technologie, par exemple dans le cadre du transfert de nouveaux produits vers un site industriel
- La fabrication commerciale, qui concerne entre autre la production, le contrôle, le stockage, la distribution...
- L'arrêt du produit, avec la conservation de la documentation et des échantillons, ainsi que les retour des informations

Elle est complémentaire des lignes directrices ICH Q8 et Q9, respectivement relatives au développement pharmaceutique, et à la gestion du risque qualité. Elle permet de faciliter l'innovation ainsi que de favoriser l'amélioration continue de qualité, et l'accès des médicaments à tous à travers le monde.

Sa mise en œuvre nécessite une bonne connaissance du produit, des procédés qui lui sont relatifs, ainsi qu'une bonne gestion des risques qualité. N'étant pas obligatoire, elle doit être appliquée de manière mesurée et proportionnée, pour répondre à trois objectifs clairement établis :

- Assurer la réalisation du produit, en s'assurant qu'il respecte les exigences des patients, des professionnels de santé, et des autorités en terme de qualité.
- Etablir et maintenir une phase de maîtrise, en mettant en place des systèmes efficaces de surveillance et de contrôle de la performance du procédé, et de la qualité des produits.
- Faciliter l'amélioration continue, en identifiant les potentiels axes d'amélioration concernant la qualité du produit, et en limitant les déviations.

Dans cette ligne directrice, sont également décrits les quatre éléments indispensables à la mise en place du système qualité pharmaceutique. Ces quatre éléments sont :

- Un système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit
- Un système d'actions préventives et correctives

- Un système de maîtrise du changement
- Une revue de direction sur la performance du procédé, et la qualité du produit

Le système d'actions préventives et correctives, ainsi que celui concernant la maîtrise des changements seront décrits plus tard au cours de cette thèse. En revanche, le système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit permet de garantir que les processus de fabrication et les contrôles correspondants sont maîtrisés, pour s'assurer que les produits fabriqués ont la qualité requise. Cela peut reposer par exemple sur des contrôles des principes actifs, matières premières, articles de conditionnement utilisés pour la fabrication, pour s'assurer qu'ils sont conformes aux spécifications, mais également sur l'identification des sources de variation qui affectent la performance et la reproductibilité du procédé, la prise en compte des retours sur la qualité des produits...

La revue de la direction sur la performance du procédé et la qualité du produit, quant à elle, est un document établi périodiquement, qui garantit la performance du procédé et la qualité des produits, à chaque étape de leur cycle de vie. Elle doit notamment y inclure les résultats des inspections et des audits, les réclamations clients, les rapports sur la reproductibilité des procédés de fabrication, l'efficacité des actions correctives mises en place ; et doit également exprimer les axes d'amélioration possibles à apporter pour la fabrication des produits. Elle indique également si les objectifs du système qualité pharmaceutique ont été atteints, pour la période écoulée.

La barrière entre les différents services disparaîtra au profit d'une approche globale, ce qui favorisera la cohésion entre les entités. Chaque département aura ainsi une vision commune de la qualité, et partagera le même référentiel. A l'heure actuelle, la mise en œuvre de cette vision globale peut toutefois présenter certaines limites, notamment pour les grandes entreprises, du fait de la dispersion géographique, de la différence de langue, de culture, et de la confidentialité, qui peuvent représenter des freins organisationnels.

La mise en place de ce système qualité sera source de progrès, d'amélioration continue de performance, et d'augmentation de la satisfaction clients.

Les normes :

Quelques généralités :

D'après l'ISO (International Organization for Standardization), une norme est définie de la manière suivante :

« C'est un document établi par consensus et approuvé par un organisme reconnu, qui fournit, pour des usages communs et répétés, des règles, des lignes directrices ou des caractéristiques, pour des activités ou leurs résultats garantissant un niveau d'ordre optimal dans un contexte donné ».

Il existe différents types de normes, qui doivent nécessairement :

- Lister les méthodes qui permettent de reproduire un produit ou un service
- Etre reconnues par les professionnels du milieu concerné

Ces différents types de normes sont les suivants :

- Les normes fondamentales : Elles réglementent les signes, les symboles, et la terminologie
- Les normes de spécifications : Elles donnent des indications sur les caractéristiques et les performances qu'on peut attendre d'un produit ou d'un service
- Les normes d'analyses et d'essais : Celles-ci déterminent les tests qu'on doit effectuer avant la sortie d'un produit ou d'un service
- Les normes d'organisation : Ces dernières concernent le management de la qualité, et le process qualité.

Au moment de leur rédaction, les normes doivent indiquer l'état de la science, de la technologie, et des savoir-faire. Ce sont des documents officiels, d'intérêt général, et destinés à harmoniser l'activité d'un secteur, qui peuvent être d'application volontaire, ou obligatoire. Ces dernières, qui sont obligatoires, sont référencées dans les lois, décrets et arrêtés.

Les organismes de normalisation, nationaux ou internationaux, rédigent ces normes. Les plus connus sont :

- ISO : Organisation Internationale de Normalisation
- CEN : Comité Européen de Normalisation
- AFNOR : Agence Française de Normalisation
- ANSI : American National Standard Institute
- BSI : British Standards Institute

Les normes ISO :

L'organisation internationale de normalisation (ISO) est l'organisme mondial de normalisation le plus important. C'est une organisation non gouvernementale, composée de 165 membres, chaque membre représentant un pays différent.

Cette organisation a pour objectif de créer des normes internationales, utiles pour les organisations industrielles et commerciales de tout type. Les normes établies permettront de définir des exigences, des spécifications, des lignes directrices, ou des caractéristiques concernant l'emploi de produits ou de services.

On compte en tout, 22088 normes ISO, présentes dans tous les aspects du quotidien, et dans des domaines aussi variés que la sécurité routière, la qualité de l'air, de l'eau, du sol, ou encore la sécurité des matériaux d'emballage des médicaments.

Les normes ISO présentent l'avantage notable de pouvoir être utilisées par toutes les entreprises, quels que soient leur taille ou leur domaine d'activités. Par ailleurs, cette conformité à des normes internationales, dont les ISO font partie, est un gage de confiance pour les clients et consommateurs, en termes de fiabilité et de qualité des produits fabriqués.

Les normes ISO sont établies selon 4 grands principes :

- Répondre à un besoin du marché

Ce n'est pas l'ISO qui prend l'initiative d'établir une nouvelle norme. Ce sont les industries ou des associations de consommateurs qui vont formuler une demande, à laquelle l'ISO va essayer de répondre.

- Etre fondées sur une expertise mondiale

Ces normes sont élaborées par des groupes d'experts, provenant des 165 pays représentés. Ils composent un comité technique, qui va définir les nouvelles normes, leur champ d'application et leur contenu.

- Etre le fruit d'un processus multipartite

Les comités techniques sont constitués d'experts du monde entier, mais également de représentants d'associations de consommateurs, des milieux universitaires, des ONG, et des gouvernements. Les normes ISO sont toujours élaborées par ceux qui les utilisent. L'avis du consommateur est essentiel, car souvent, les normes définissent les caractéristiques des produits. Ainsi, en donnant leur avis par l'intermédiaire des ONG et des associations de consommateurs, ils peuvent influencer sur certaines caractéristiques qui afin qu'elles répondent au mieux à leurs besoins.

- Se fonder sur un consensus de toutes les parties prenantes

Un accord entre toutes les parties participant à l'élaboration de la norme doit être trouvé, et chaque avis doit être pris en compte.

Les 3 normes ISO les plus connues sont les suivantes :

- ISO/IEC 17025 - Laboratoires d'étalonnages et d'essais, qui permet aux laboratoires de démontrer leur compétence, et leur capacité à produire des résultats valides
- ISO 9001 - Management de la qualité, qui s'adresse aux entreprises souhaitant avoir un produit de qualité optimale par rapport aux exigences de leurs clients

- ISO/IEC 27001 - Management de la sécurité de l'information, qui concerne la gestion de la sécurité des données financières, des documents soumis à la propriété intellectuelle, aux informations relatives au personnel...

Les normes ISO 9000 :

La famille des normes ISO 9000 est relative au management, et à l'amélioration continue de la qualité. Elle est composée de nombreuses normes, parmi lesquelles, pour les plus connues :

- ISO 9000, qui détaille les sept principes du management de la qualité, et les différentes manières de les appliquer.
- ISO 9001, qui est fortement orientée vers la satisfaction des clients, et aide les entreprises à gagner en efficacité. Cette norme est la seule à pouvoir faire l'objet d'une certification, mais ce n'est pas une obligation.
- ISO 9004, qui donne des conseils pour pérenniser le système de management de la qualité
- ISO 19001, qui décrit les audits relatifs au système de management de la qualité, selon ISO 9001, en vue d'une éventuelle certification par un organisme indépendant.

Dans le contexte actuel de mondialisation, ces normes sont régulièrement réexaminées et révisées, afin de s'assurer qu'elles sont toujours pertinentes, et correspondent aux besoins du marché.

Concernant la norme ISO 9001, elle peut être utilisée par toutes les entreprises, indépendamment de leur taille ou de leur domaine d'activités. Même les entreprises les plus petites, sans personnel spécifiquement dédié à la qualité peuvent en tirer profit. C'est ainsi que plus d'un million d'entreprises appliquent cette norme, dans plus de 170

pays. Cette certification n'est pas obligatoire, mais peut être exigée par certains gouvernements ou administrations, qui ne font appel qu'à des fournisseurs certifiés ISO 9001. Cette certification ne se fait pas par l'organisme international de normalisation, mais par des organismes indépendants.

Elle vise à donner la priorité aux clients, en veillant à ce que leurs besoins soient continuellement satisfaits, et leurs attentes dépassées. L'implication de tous les salariés des entreprises concernées, ainsi que la connaissance des clients sont des prérequis indispensables à sa mise en place. Cela rend les entreprises plus compétitives, augmente la satisfaction ainsi que la fidélité des clients, améliore l'activité commerciale et l'image de l'entreprise. Cela permet également d'élargir le panel des clients en rendant possible la commercialisation de leurs produits à l'international, et d'augmenter les ventes et les parts de marché.

Un exemple de l'industrie pharmaceutique :

Dans le cadre de l'industrie pharmaceutique, la norme ISO 15378 intitulée « Matériaux d'emballages primaires pour les médicaments », combine à la fois les exigences de la norme ISO 9001, et celles des BPF qui seront décrites ultérieurement.

Elle couvre à la fois la conception, la fabrication, la fourniture des articles d'emballage primaire pour les médicaments, et permet de garantir :

- La sécurité des patients utilisant ces produits
- Que ces matériaux sont conformes aux obligations légales, et aux spécifications de l'industrie pharmaceutique
- Que ces matériaux sont conformes aux BPF, et que le système de management de la qualité mis en place est efficace

Cette norme vise également à donner des conseils en matière de gestion des risques, de maîtrise de la contamination, de validation, de traçabilité des flacons ; et constitue un référentiel pour l'amélioration de la qualité, la formation, l'audit, et la certification.

Les Bonnes Pratiques de Fabrication :

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) constituent un ensemble de règles, qui ont valeur de loi, et qui décrivent et encadrent la production des médicaments à usage humain et vétérinaire. Elles permettent de garantir un degré élevé de qualité du médicament, afin qu'il puisse être utilisé dans les meilleures conditions par les patients. Le but étant de mettre en place ce haut niveau de qualité à la source, plutôt que de le contrôler.

Afin de prévenir la non qualité, les principes des BPF sont souvent résumés autour des « 5M » :

- Matériel : identifié, entretenu nettoyé, qualifié...
- Méthodes : disponibles, détaillées, précises, vérifiées, validées, auditées...
- Main d'œuvre : formée et habilitée au poste de travail...
- Matières : identifiées, contrôlées...
- Milieu : infrastructures de production qualifiées...

Ces règles, dont l'application est systématiquement vérifiée par les autorités lors des inspections, n'existent que depuis que le médicament est produit à échelle industrielle. A l'origine, elles s'appuient sur les meilleures pratiques de l'industrie. Le guide européen des bonnes pratiques de fabrication pharmaceutique a été publié en 1991, en vue de la création du marché unique européen, qui reposait sur le principe de libre circulation des biens et des personnes, et qui supposait donc une harmonisation des normes.

Toutefois, ce guide n'était pas le premier. Le tout premier guide, qui date de 1963, était américain. Il a été suivi, en 1969, par celui de l'OMS et de l'Australie, puis en 1971 par celui des britanniques, et celui du monde francophone en 1978. La Chine, quant à elle, a publié son guide des bonnes pratiques de fabrication pharmaceutique en 1988. Ces guides, dont l'objectif est de renforcer la qualité des médicaments, se sont largement inspirés les uns des autres, et comportent généralement une dizaine de chapitres (9 en Europe, 13 aux Etats-Unis, 17 pour l'OMS...).

Ces règles de bonnes pratiques sont évolutives. Aux Etats-Unis par exemple, on parle de current GMP's (cGMP's), ce qui signifie que les bonnes pratiques sont définies par leur interprétation actuelle.

En France, les BPF sont actuellement organisées en 3 parties :

- **Partie 1** : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain
- **Partie 2** : Bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives utilisées comme matière première dans les médicaments
- **Partie 3** : Documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication

La partie 1 est composée de 9 chapitres généraux, ainsi que de 19 annexes et lignes directrices qui viennent les compléter, en apportant des précisions sur certaines activités, et catégories de médicaments particulières.

Ces 9 chapitres sont les suivants :

- **Chapitre 1** : Système qualité pharmaceutique
- **Chapitre 2** : Personnel
- **Chapitre 3** : Locaux et Matériel
- **Chapitre 4** : Documentation
- **Chapitre 5** : Production
- **Chapitre 6** : Contrôle de la qualité
- **Chapitre 7** : Activités externalisées
- **Chapitre 8** : Réclamations, défauts qualité et rappels de médicaments
- **Chapitre 9** : Auto inspections

Les 19 annexes et lignes directrices, quant à elle, sont les suivantes :

- **Ligne directrice 1** : Fabrication des médicaments stériles
- **Annexe 2** : Fabrication des substances actives et des médicaments biologiques à usage humain
- **Ligne directrice 3** : Fabrication des médicaments radiopharmaceutiques
- **Lignes directrices 4 et 5** : Sans objet
- **Annexe 6** : Fabrication des gaz médicinaux

- **Annexe 7** : Fabrication des médicaments à base de plantes
- **Ligne directrice 8** : Echantillonnage des matières premières et des articles de conditionnement
- **Ligne directrice 9** : liquides, crèmes et pommades
- **Ligne directrice 10** : Fabrication de préparations pressurisées en aérosol à inhaler, présentées en récipients munis d'une valve doseuse
- **Annexe 11** : systèmes informatisés
- **Ligne directrice 12** : Utilisation des rayonnements ionisants dans la fabrication des médicaments
- **Ligne directrice 13** : Fabrication des médicaments expérimentaux
- **Annexe 14** : Fabrication des médicaments dérivés du sang ou du plasma sanguin
- **Annexe 15** : Qualification et validation
- **Annexe 16** : Certification par une personne qualifiée et libération des lots
- **Ligne directrice 17** : Libération paramétrique
- **Ligne directrice 18** : Sans objet
- **Ligne directrice 19** : Echantillon de référence et échantillon modèle

La partie 2 a pour but de fournir un guide de Bonnes Pratiques de Fabrication des substances actives, sous un système approprié de management de la qualité. Cela inclut toutes les opérations de réception des matières, de production, de conditionnement, d'étiquetage, de contrôle de la qualité, de libération, de stockage...

Ces bonnes pratiques s'appliquent à la fabrication des substances qui entrent aussi bien dans la composition des médicaments humains, que vétérinaires. Les médicaments stériles sont concernés par ces bonnes pratiques, mais uniquement jusqu'à l'étape précédant la stérilisation. Concernant le sang total, le plasma et les médicaments vrac, ils sont exclus de ces bonnes pratiques, et régis par une autre directive.

Pour la partie 3, concernant les documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication, elle reprend des textes de l'ICH Q9 relatifs au management du risque, et de l'ICH Q10, relatifs au système qualité pharmaceutique. Elle donne également des recommandations sur les exigences internationales pour la certification des lots.

L'annexe 16 des BPF

Contexte :

L'annexe 16 des BPF concerne la certification par un pharmacien responsable, et la libération des lots au sein de l'union européenne. Les produits entrant dans le cadre de cette annexe sont aussi bien les médicaments à usage humain ou vétérinaire, tant qu'ils disposent d'une AMM ou sont destinés à l'exportation, que les médicaments expérimentaux.

Certains lots de produits sanguins ou immunologiques sont quant à eux libérés par une autorité de contrôle officielle. Cette libération n'est pas couverte par l'annexe 16.

Principes généraux :

Le titulaire de l'AMM s'assure de la qualité, de l'efficacité, et de la sécurité du médicament, alors que la personne qualifiée, ou pharmacien responsable, s'assure que chaque lot de produit a été fabriqué et contrôlé conformément à la législation en vigueur, aux exigences de l'AMM, et aux BPF.

Cette libération est composée de différentes étapes :

- La vérification de la fabrication et du contrôle du lot
- La certification du lot de produit fini par la personne qualifiée ou pharmacien responsable. Cette étape consiste en une validation de la qualité du lot, et permet de s'assurer que le lot a été fabriqué conformément aux exigences précédemment citées.
- Le transfert dans un stock destiné à la vente, ou à l'exportation. Un transfert dans un site différent du lieu où s'est produite la certification doit faire l'objet d'une documentation, avec notamment la présence d'un accord écrit entre les différents sites concernés.

La traçabilité est également une notion clef de cette annexe 16. En effet, dans le cadre d'un rappel de lot, lorsqu'un défaut sur le produit fini est présent, toutes les personnes impliquées dans ce processus de libération doivent pouvoir être identifiées.

Quelques mots sur le processus de certification :

Chaque lot de produit fini doit être certifié afin qu'il puisse être libéré pour la vente, distribué dans l'UE, ou exporté. Cette certification ne peut se faire que par une personne qualifiée, ou pharmacien responsable. Cette personne doit posséder une connaissance approfondie concernant les étapes pour lesquelles il engage sa responsabilité, et a un devoir de formation continue concernant le type de produit, le processus de production, les différentes avancées techniques, et les modifications apportées aux bonnes pratiques de fabrication.

Il arrive souvent qu'un médicament soit fabriqué, contrôlé, et stocké sur plusieurs sites. Dans ce cas, chacune des étapes de la vie du médicament, avant sa libération, doivent faire l'objet d'une certification. Cette certification permet de s'assurer que toutes les étapes sont conformes à la fois aux BPF, à l'AMM, et à la législation en vigueur dans le pays dans lequel il est libéré pour y être distribué. Une seule personne qualifiée peut assumer l'entière responsabilité de toutes les étapes de certification du lot, mais bien souvent, cette responsabilité est partagée. Une personne est en effet souvent responsable de chaque opération effectuée sur le lot. Ces responsabilités sont décrites dans un document détaillé, accepté par toutes les parties.

Les étapes concernées par le processus de libération sont nombreuses et couvrent notamment :

- **La fabrication du principe actif, du produit fini en lui-même et tout le processus de conditionnement du médicament**

L'origine des matières premières et des articles de conditionnement doit être connue, et en conformité avec l'AMM. Un système de gestion de la qualité des fournisseurs doit être

mis en place, afin de garantir que toutes les matières premières et matériaux utilisés ont la qualité requise.

Les sites qui fournissent les matières premières et articles de conditionnement, et qui interviennent dans les étapes de fabrication du produit fini doivent faire l'objet d'audits réguliers, pour s'assurer que le produit fini est fabriqué conformément aux bonnes pratiques de fabrication.

- **Les contrôles des matières premières, les contrôles en cours de fabrication, et ceux réalisés sur le produit fini**

Les contrôles doivent être conformes à ceux décrits dans l'AMM. Les rapports d'audits et les certificats d'analyses doivent, quant à eux, être tenus à la disposition de la personne qui certifie les lots.

- **L'échantillonnage**

L'échantillon du produit importé doit être parfaitement représentatif du lot. Ces échantillons peuvent être prélevés après leur arrivée dans l'union européenne, ou par le site fabricant. Cet échantillonnage doit être décrit dans un document qui doit inclure :

- Un rapport d'audit de l'activité d'échantillonnage
- Un rapport d'étude démontrant que les échantillons prélevés sont représentatifs du lot après importation, incluant notamment une description du processus d'échantillonnage, une analyse comparative des échantillons prélevés dans le pays tiers, et ceux prélevés après importation sur le lot de produit fini, et un examen de tout résultat inattendu

- **Le stockage et le transport de l'échantillon et du produit fini**

L'échantillon ainsi que le lot commercial destiné à la vente doivent être stockés dans des conditions conformes aux spécifications, qui sont propres à chaque produit. Le transport, quant à lui, doit être équivalent entre l'échantillon et le produit fini. Ils doivent être envoyés ensemble, et si ce n'est pas le cas, une étude spécifique démontrant l'équivalence de transport entre ces deux entités doit être réalisée. `

De plus, dans le cas des produits qui seront exportés, des modalités adaptées de distribution et d'expédition devront être mises en œuvre.

- **Les réclamations, enquêtes, ou rappels en cours**

Les enquêtes concernant le lot à certifier doivent être menées jusqu'à un niveau suffisant pour appuyer la certification, et les réclamations ou rappels en cours ne doivent pas aller à l'encontre des conditions requises pour la certification du lot concerné.

- **L'enregistrement de la certification**

La certification de chaque lot de médicament doit faire l'objet d'un enregistrement dans un registre prévu à cet effet. Ce registre, tenu à jour au fur et à mesure des opérations effectuées, et mis à la disposition des autorités, a pour but d'indiquer que chaque lot de produit fini est conforme à la fois à la législation en vigueur, mais également aux exigences de l'AMM et aux BPF.

Cas des produits finis provenant d'un même lot de produit vrac :

Dans le cas de produits finis provenant du même lot de produit vrac, les personnes qualifiées responsables de la certification peuvent baser leur décision sur les analyses de contrôle du premier lot de produit fini. Pour cela, une justification documentée se basant sur la gestion du risque qualité doit être apportée, et les échantillons testés doivent être représentatifs de l'ensemble du lot vrac.

Lorsqu'une déviation non planifiée apparaît...

Il peut arriver que des déviations inattendues relatives au procédé de fabrication ou aux méthodes de contrôle surviennent. Dans ce cas, la personne qualifiée peut tout de même envisager de certifier le lot, mais à condition que certaines conditions soient respectées.

Il faudra notamment que les substances actives, les excipients, et les articles de conditionnement soient conformes aux spécifications, et que la déviation fasse l'objet d'une enquête approfondie, pour que la cause principale soit corrigée.

L'incidence de la déviation devra faire l'objet d'une évaluation, et les impacts de cette dernière sur la qualité, l'efficacité et la sécurité devront être négligeables. Une modification de l'AMM pourra ainsi être possible dans certains cas, afin de poursuivre la fabrication et la distribution du produit.

La libération du lot :

Le lot ne pourra être libéré, en vue de sa vente ou de sa distribution, qu'après sa certification par la personne qualifiée, ou le pharmacien responsable. Avant sa certification, celui-ci devra impérativement rester sur le site de fabrication, ou être envoyé en quarantaine vers un autre site.

Un système permettant de garantir que les lots non certifiés ne soient pas transférés doit être mis en place. Ce système peut être de nature :

- Physique : Recours à la séparation et à l'étiquetage des lots
- Electronique : Utilisation de systèmes informatisés validés

Par ailleurs, le site vers lequel le produit est destiné à être transféré devra être informé de la certification du lot. La personne qualifiée sera responsable de cette notification.

En pratique, dans l'industrie pharmaceutique :

Les audits:

Selon la définition de l'AFNOR, un audit est « un examen méthodique et indépendant, en vue de déterminer si les activités et résultats relatifs à la qualité satisfont aux dispositions préétablies (=référentiel) et si ces dispositions sont mises en œuvre de façon efficace et aptes à atteindre les objectifs recherchés ».

Ces audits sont réalisés par des personnes n'ayant pas de responsabilité directe dans les secteurs à auditer, et permettent de détecter les écarts entre un référentiel, et la réalité. Ils s'inscrivent dans une démarche d'amélioration continue de la qualité, et entraînent un suivi par la mise en œuvre d'actions correctives, afin de réduire les éventuels écarts avec les référentiels. Sont concernés par ces audits, tous les fabricants et sous-traitants responsables des activités externalisées, ainsi que les fournisseurs d'excipients, de principes actifs, et d'articles de conditionnement.

Il existe deux types d'audits, qui se focalisent sur différents points selon leur nature :

- Les audits système

Ici, seront essentiellement examinées la gestion des non conformité (OOS, déviations, réclamations...), ainsi que les procédures clés concernant notamment le prélèvement, la validation du nettoyage, le suivi des CAPA, la qualification et validation...

Les audits clients réalisés, la libération des lots, et la formation seront également au centre de l'attention.

- Les audits produits

Ceux-ci se concentrent principalement sur les procédures opératoires, les conditions de stockage et de prélèvement, la traçabilité, le nettoyage et sa validation, la revue des dossiers de lots...

L'audit est source de progrès. En effet, à la suite de ces derniers, l'auditeur établit un rapport d'audit, et classe les écarts observés en trois catégories :

- Critiques, qui nécessitent des actions correctrices immédiates, suite à des non conformités ayant un impact important sur le produit fabriqué, ou la validité des analyses réalisées.
- Majeures, concernant les écarts par rapport aux BPF, et qui n'ont pas nécessairement d'impact sur le lot. Ils nécessitent toutefois la mise en place d'une action correctrice rapide.
- Mineures, qui constituent des remarques, que l'organisme audité devra intégrer à son programme d'amélioration continue de la qualité.

L'établissement audité aura ainsi un délai pour répondre aux remarques de l'auditeur, et mettre en place les actions correctrices requises. Selon la gravité des écarts, ce délai pourra être discuté entre les différentes parties, ou exigé par l'auditeur.

La distinction entre audit interne, et audit externe est également établie. L'audit interne a pour rôle de vérifier le bon fonctionnement, ainsi que l'efficacité du système qualité d'une entreprise. Il détermine également les axes d'amélioration possibles notamment en vue de l'obtention d'une certification, et permet de s'adapter aux enjeux de la mondialisation, du développement des nouvelles technologies, et aux nouvelles exigences des clients et des normes.

Les audits externes, quant à eux, s'inscrivent dans un contexte d'externalisation des activités de sous-traitance, et permettent de vérifier que les activités confiées par le donneur d'ordre sont correctement réalisées, que ce soit au niveau des activités de développement, de production, ou de contrôle qualité. Ils s'avèrent particulièrement utiles, puisqu'aujourd'hui, plus des 80% des principes actifs sont fournis par des acteurs non européens, essentiellement indiens et chinois.

Les inspections:

Les inspections sont réalisées par un organisme officiel tel que l'ANSM, la FDA, l'ANSES, et visent à s'assurer du respect des pratiques du site inspecté, avec un référentiel (BPF, GMP...).

Deux types d'établissement sont inspectés en France :

- Les établissements pharmaceutiques, qui fabriquent des médicaments autorisés ou expérimentaux
- Les fabricants de matières premières pour usage pharmaceutique

On distingue trois rôles majeurs à ces inspections, qui sont :

- La vérification de la conformité des pratiques des opérateurs, avec le référentiel en vigueur pour l'activité en question
- La mise en place d'investigations techniques, suite à l'apparition et au signalement de défauts, dysfonctionnements, ou incidents relatifs à la qualité
- Recueillir des faits nécessaires à la conduite d'actions administratives (avis techniques, certificats, décisions de police sanitaire...).

A la suite de l'inspection, un rapport est établi par l'inspecteur, mentionnant les éventuels remarques ou écarts observés, permettant à l'agence de prendre plusieurs types de mesures. En cas de conformité des pratiques avec le référentiel en vigueur, elle peut fournir un certificat de bonnes pratiques de fabrication, exigé pour pouvoir fournir des principes actifs ou des excipients, ou autoriser l'ouverture de l'établissement.

En cas de non conformité avec le référentiel en vigueur, l'entreprise a pour obligation de prendre les mesures nécessaires pour pouvoir de nouveau obtenir le certificat de conformité. L'agence peut ainsi prononcer une injonction à son encontre, mais également restreindre ou suspendre l'activité, et prendre des sanctions financières, proportionnelles au chiffre d'affaires, et à la nature des fautes constatées.

Les CAPA :

Cet acronyme tient son nom de l'anglais « Corrective actions, préventive actions ». Les actions correctives sont mises en place pour éliminer la cause d'une anomalie et éviter sa réapparition, alors que les actions préventives sont mises en place pour éliminer la cause d'une anomalie potentielle, et éviter son apparition. Elles sont mises en œuvre pour maintenir ou améliorer le niveau de qualité des produits d'un site, éliminer les éventuelles faiblesses, optimiser les processus, et l'efficacité de ces actions peut être mesurée à l'aide d'une revue d'efficacité.

Ces CAPA peuvent faire suite à des audits, des inspections, ou de simples proposition d'amélioration du système qualité, et peuvent s'appliquer à :

- Des déviations
- Des réclamations clients
- Des non conformités de qualification
- Des OOS/OOT
- Des revues annuelles de systèmes et de produits
- Des analyses de tendance

Les actions à mettre en place devront être factuelles, claires, sans ambiguïté et précises. Leur délai de mise en place dépendra de l'impact sur le produit concerné. En fonction de la criticité de l'écart observé, il sera possible d'établir des priorités dans la mise en place de ces actions correctives ou préventives.

En règle générale, dans les entreprises, une revue régulière des CAPA est prévue deux fois par an, lors des réunions internes à l'assurance qualité.

Ces CAPA vont nécessiter un suivi, et les revues d'efficacité vont permettre d'étudier leur efficacité, quelques temps après leur mise en œuvre. Elles permettront ainsi d'observer si les actions mises en place réduisent, et permettent d'éviter l'apparition ou la récurrence d'une maladie. Des experts étudieront l'efficacité des CAPA mis en œuvre, qui seront jugées efficaces si la cause du problème a été atténuées ou éliminée.

On peut se poser différentes questions dans le cadre de ces revues, par exemple :

- L'évènement est-il toujours récurrent depuis la mise en place de l'action ?
- L'évènement est-il résolu à 100% ou en partie ?
- L'évènement est-il survenu ailleurs ?
- La qualité du produit concerné par l'action a-t-elle été améliorée ?

Cette revue d'efficacité peut également consister en la réalisation de contrôles physico chimiques, microbiologiques, métrologiques, à différents intervalles sur une période donnée, pour évaluer le CAPA en place. Si une action est jugée inefficace, alors de nouvelles mesures pourront être mises en place par l'assurance qualité, en identifiant à nouveau les causes de l'écart en question.

La gestion des changements :

Les changements sont des modifications, prévues ou imprévues, effectués sur un système soumis aux BPF, et pouvant en affecter ses caractéristiques. Ces changements sont par convention permanents, et peuvent soit remplacer un système effectivement en place, ou présenter une méthode alternative. Ils interviennent fréquemment dans le cadre des déviations.

Ils sont de nature très variée, par exemple :

- Changement de lieux pour les activités de production, de conditionnement, de contrôle, de libération, de stockage...
- Changement dans le procédé de production ou de contrôle (suppression d'étapes, changement de formulation, de la taille du lot...)
- Changement réglementaire, comme un changement de date de péremption
- Changement de spécification concernant le principe actif, les excipients, les articles de conditionnement
- Changement de méthode ou des conditions de nettoyage...

Cette demande doit se faire par écrit, sur un formulaire bien spécifique, qui garantit la traçabilité de celle-ci. Sa pertinence et sa faisabilité seront évalués par le responsable du

service concerné, qui devra également évaluer les impacts ayant trait à ce changement, et proposer un plan d'action pour chacun d'eux, ainsi qu'un délai à respecter pour la mise en place des différentes actions.

Certaines actions seront considérées comme bloquantes, c'est-à-dire que le changement ne pourra pas être effectué tant qu'elles n'auront pas été mises en œuvre. Chaque membre impacté ou impliqué par ce changement devra ensuite indiquer qu'il en a bien pris connaissance. Cette demande sera ensuite soumise à un comité, composé d'un responsable AQ système, et d'un responsable conformité réglementaire, qui va accepter ou non cette demande, en précisant les éventuels impacts réglementaires.

Ce comité devra garantir que suite à ces actions, sont maîtrisés :

- La qualité du produit
- Son efficacité
- Son innocuité
- Sa conformité aux référentiels applicables

Une fois toutes les actions réalisées, cette demande de changement pourra être clôturée, et devra être conservée sans limite de temps. Ce système de gestion des changements est indispensable dans les entreprises pour favoriser l'innovation, garantir l'amélioration continue et la performance des procédés.

Les réclamations « produit » :

Les réclamations sont émises par les clients, et portent sur l'aspect physique, esthétique, ou pharmaceutique du produit fabriqué. Elles peuvent concerner l'ensemble des problèmes concernant les contenants de flacons, seringues ou boîtes ; les étiquettes, notices, l'aspect, le fonctionnement des appareillages...

Il existe plusieurs types de réclamations, selon leur niveau de gravité :

- Les réclamations critiques

Elles concernant les événements indésirables graves, nécessitant un rappel de lot, ou que le marché soit averti. Elles peuvent présenter un risque potentiel pour la vie des utilisateurs, un risque thérapeutique, de mésusage, ou relever d'un cas de mortalité transmis par la pharmacovigilance. Le plus souvent, ces risques sont dus à une contamination croisée ou microbienne, une erreur de formulation, la présence de corps étrangers, ou aux contrefaçons.

Les défauts susceptibles d'avoir un impact sur la santé, une toxicité, ou des effets indésirables devront être déclarés sans délai à l'ANSM, ou auprès de l'autorité compétente.

- Les réclamations non critiques, qui ne présentent pas de risque pour la santé

Plusieurs seuils de gravité existent pour ces réclamations non critiques :

- Les déviations présentant un défaut majeur avec un impact potentiel pour le marché, tel qu'un mélange de plusieurs lots d'un même produit, le mélange entre les mêmes produits destinés à des pays différents, une couleur ou une apparence anormales
- Les déviations présentant un défaut majeur sans impact pour le marché, comme des conditionnements partiellement vides, des flacons non stériles qui fuient...
- Les déviations mineures, qui sont d'une moindre importance

L'évaluation de la criticité ainsi que l'impact sur le lot concerné devront être effectués par le site fabricant, à l'aide de la méthode AMDEC. Cette réclamation devra ensuite faire l'objet d'une investigation, pour trouver la cause racine du problème en utilisant le diagramme d'Ishikawa. Une fois la cause racine trouvée, des CAPA pourront être mis en place, afin de trouver une solution pérenne pour éliminer, ou réduire l'impact du défaut. L'entreprise disposera d'un délai pour traiter cette réclamation, qui dépendra de la gravité du défaut. Il sera de 15 jours pour une réclamation critique, 30 jours pour les défauts majeurs et mineurs, et 45 jours pour les produits concernant la sous-traitance. Si ce délai est dépassé, une justification devra être fournie par l'investigateur.

Toujours dans un souci de traçabilité, chaque dossier de réclamation devra être conservé pour une durée de 5 ans. Une surveillance des réclamations devra être faite pour tous les produits de chaque site de production. Leur récurrence devra être évaluée périodiquement.

Les modifications du dossier d'AMM :

Le dossier d'AMM est un document volumineux, nécessaire à la commercialisation du médicament, qui regroupe toutes les informations relatives à celui-ci.

Il est rédigé dans un format standardisé, le format CTD « Common Technical Document » qui se décompose en cinq modules :

- Module 1 : Informations administratives
- Module 2 : Synthèse des données qualité, précliniques et cliniques
- Module 3 : Informations relatives aux propriétés chimiques, biologiques, à la fabrication, et au contrôle du médicament
- Module 4 : Etudes précliniques, c'est à dire chez l'animal
- Module 5 : Etudes cliniques chez l'homme

Ces différents modules ne sont pas figés, et peuvent faire l'objet de variations quand le médicament est sur le marché. Ces modifications peuvent classées en 3 catégories, selon leur importance :

- Modifications mineures de type IA, dont les répercussions sur la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament sont très faibles, voire nulles

Ces variations sont mises en œuvre sans délai, et concernent par exemple des modifications administratives (coordonnées d'un fabricant de matières premières ou d'un fournisseur), un resserrement des spécifications, des modifications du conditionnement secondaire...

- Modifications majeures de type II, qui peuvent avoir un impact sur la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament

Celles-ci englobent tout changement dans le procédé de fabrication, dans la formulation, les indications thérapeutiques. Elles devront être mises en œuvre 30 jours après réception de l'avis favorable de l'agence.

- Modifications mineures de type IB, pour toutes celles qui n'entrent pas dans le cadre des deux premières catégories

On peut par exemple classer dans cette catégorie, tout remplacement d'un excipient par un excipient ayant des caractéristiques similaires, un changement de la taille d'un lot, un changement du conditionnement primaire... Elles devront également être appliquées 30 jours après réception de l'avis favorable de l'agence.

Cas appliqué à l'annexe 16 des BPF

Rappel sur l'annexe 16 :

L'annexe 16 concerne la certification par une personne qualifiée, et la libération des lots.

Cette libération comprend :

- La fabrication et le contrôle du lot, qui doivent être conformes aux BPF et à l'AMM
- La certification du lot de produit fini par le pharmacien responsable
- Le transfert du stock destiné à la vente ou à l'exportation

La personne qualifiée devra disposer d'une connaissance approfondie pour les étapes pour lesquelles il engage sa responsabilité, et justifier d'une formation continue concernant les produits qu'il libère, les procédés de production, ainsi que l'évolution des BPF.

Les échantillons, qui devront être représentatifs du lot, pourront être prélevés après importation dans l'UE, ou sur le site de fabrication, en vue d'être analysés d'un point de vue qualitatif et quantitatif. Ces responsabilités relatives à l'échantillonnage devront faire l'objet d'un accord écrit entre les sites. Les méthodes d'échantillonnage devront être documentées et justifiées sur la base d'un processus de gestion du risque qualité.

Ce processus de gestion de risque qualité devra inclure :

- Un audit du site où est réalisé l'échantillonnage
- Une étude scientifique qui visera à décrire le processus d'échantillonnage, les conditions de transport de l'échantillon et du lot commercial, et l'intervalle de temps entre échantillonnage et importation
- Des contrôles de routine pour s'assurer que les échantillons sont toujours représentatifs du lot commercial
- Un examen des éventuels résultats inattendus ou qui seraient en dehors des spécifications

Démonstration de l'équivalence de transport entre un lot commercial, et son échantillon correspondant, du Brésil jusqu'en Europe :

Introduction :

Comme le précise l'annexe 16 des BPF, « L'échantillonnage du produit importé doit être parfaitement représentatif du lot [...] Tout échantillon prélevé en dehors de l'UE doit être expédié dans des conditions de transport équivalentes à celles du lot qu'il représente ».

L'étude suivante visera donc à démontrer l'équivalence de transport entre un lot de médicaments fabriqué au Brésil, à Paulinia, et son l'échantillon respectif, qui doit être testé en vue de la libération du lot, à Toulouse. Ce produit, dont le nom ne peut être cité pour des raisons de confidentialité, correspond à des pâtes à mâcher contenant l'ivermectine comme principe actif.

Ce principe actif est à la fois utilisé en médecine humaine et vétérinaire, notamment chez les chiens, les chevaux, les rongeurs et les oiseaux, pour traiter un large spectre de parasites provoquant entre autres:

- L'onchocercose
- La filariose
- L'anguillulose
- L'oxyurose
- La gale
- La pédiculose du cuir chevelu

Afin que cette équivalence de transport soit démontrée, cette étude devra inclure :

- Un contrôle de la température de transport à l'aide d'enregistreurs de température, plus communément appelés « Data loggers ».
- Des tests indiquant la teneur en principe actif et en impuretés
- Tout test qui permettrait d'indiquer un impact potentiel du transport

Détail des routes de transport du lot commercial et de l'échantillon correspondant:

Les routes de transport seront différentes pour le lot commercial qui sera libéré sur le marché, et l'échantillon correspondant à tester, d'où le besoin de démontrer que les conditions de transport sont équivalentes.

Le lot commercial sera transporté par bateau, de Paulinia au Brésil, jusqu'en Europe, à Toulouse, selon les modalités suivantes :

- Transport du site de fabrication de Paulinia, jusqu'au centre de distribution Brésilien par camion. Le temps de transport est estimé à une heure.
- Transfert jusqu'au port Brésilien, dont la durée est estimée à environ 3 à 8 heures.
- 5 à 6 jours de dédouanement au Brésil, puis 25 jours de transport maritime jusqu'en France, au port du Havre.
- 3 heures de transport du port du Havre, jusqu'au centre de distribution situé à Paris, en camion.
- Transfert du lot commercial jusqu'aux différents pays, après sa libération par le pharmacien responsable de Toulouse.

Le transport maritime correspond à la partie la plus critique, et la plus longue du trajet. Ainsi, si l'équivalence de transport est démontrée entre les produits commerciaux et les échantillons pour la France, elle le sera également pour les autres pays d'Europe.

Les échantillons correspondant à ce lot commercial sont quant à eux transportés de la manière suivante :

- Transport par camion du site de fabrication de Paulinia, jusqu'à l'aéroport local
- Environ 8 heures de transport par avion jusqu'à l'aéroport de Paris
- Transfert des échantillons par camion de l'aéroport de Paris, jusqu'au centre de distribution situé en région parisienne. Ce transfert est estimé à environ une heure
- Transport par camion du centre de distribution jusqu'à Toulouse pour le contrôle : environ 8 heures

De manière exceptionnelle, le lot commercial ainsi que l'échantillon peuvent être envoyés en même temps par avion, lorsqu'il s'agit de très faibles quantités. Ce type d'envoi permet, en évitant de transporter par bateau, de gagner du temps et d'éviter les ruptures de stocks dans les pays auxquels le produit est destiné. Etant exceptionnel, ce mode de transport ne sera pas décrit ici.

Du fait des vibrations, et des variations de pressions qui surviennent lors du transport aérien, le transport par avion génère un plus grand stress, et est susceptible de présenter un impact plus important sur les produits que le transport maritime.

Comparaison des conditions de température pour les deux modes de transport :

Concernant la température, les conditions suivantes devront être respectées afin d'être conformes aux spécifications :

- Elle doit être comprise entre -20°C et $+30^{\circ}\text{C}$, avec une température cinétique moyenne comprise entre $+0,5^{\circ}\text{C}$ et $+25^{\circ}\text{C}$. Cette température cinétique moyenne exprime la tension thermique cumulée à laquelle le médicament a été exposé, suite à des températures changeantes.
- Un pic de température supérieur à $+40^{\circ}\text{C}$ est possible, à condition qu'il ait duré moins de 24 heures, et que la température cinétique moyenne soit toujours comprise entre $+0,5^{\circ}\text{C}$ et $+25^{\circ}\text{C}$.
- Un pic de température supérieur à $+50^{\circ}\text{C}$ est possible, à condition qu'il ait duré moins de 2 heures, et que la température cinétique moyenne soit toujours comprise entre $+0,5^{\circ}\text{C}$ et $+25^{\circ}\text{C}$.

Toute déviation à ces conditions de température doit être communiquée au pharmacien responsable en charge de la libération de ces lots, afin qu'il évalue l'impact des excursions de température. Chacune de ces excursions devra ensuite faire l'objet d'investigations pour en trouver la cause, et la résoudre si possible.

Des enregistreurs de température seront placés avec l'échantillon et le lot commercial lors de l'envoi, afin d'assurer son contrôle, et repérer toute situation anormale. Un système d'alarme sera mis en place pour détecter toute excursion de température, sortant du cadre des valeurs prédéfinies. Ces enregistreurs de température seront ainsi analysés par la personne compétente du laboratoire de Toulouse.

Les données de température concernant le transport, et leur comparaison avec les spécifications sont résumées dans le tableau suivant (cf annexe 1 et annexe 2):

	Spécifications :	Résultats :	Conformité :
Transport par avion	Transport entre -20°C et +30°C, température cinétique moyenne entre +0,5°C et +25°C Pic supérieur à 40°C (≤24 heures) mais température cinétique moyenne entre +0,5°C et +25°C Pic supérieur à 50°C (≤2 heures) mais température cinétique moyenne entre +0,5°C et +25°C	Durée de transport : 5 jours, 18heures, 30 minutes Durée sous 15°C : 1jour, 13 heures, 0 minutes Durée au dessus de 25°C : 8heures, 30 minutes Température la plus basse : 12,6°C Température la plus haute : 28,0°C Température cinétique moyenne : 19,4°C	Conforme

	Spécifications :	Résultats :	Conformité :
Transport par bateau :	Transport entre -20°C et +30°C, température cinétique moyenne entre +0,5°C et +25°C Pic supérieur à 40°C (≤24 heures) mais température cinétique moyenne entre +0,5°C et +25°C Pic supérieur à 50°C (≤2 heures) mais température cinétique moyenne entre +0,5°C et +25°C	Durée de transport : 33 jours, 22 heures, 30 minutes Durée sous 15°C : NA Durée au dessus de 25°C : NA Température la plus basse : 17,9°C Température la plus haute : 24,6°C Température cinétique moyenne : 20,0°C	Conforme

Comparaison des résultats d'analyses en fonction des conditions de transport :

Afin de vérifier que ni la différence du mode de transport (avion ou bateau), ni la différence de route de transport n'influencent la qualité des produits, une analyse comparative entre le lot commercial et les échantillons correspondants fabriqués à Paulinia, et transportés jusqu'en Europe, doit ensuite être effectuée.

Les spécifications que le produit devra respecter sont les suivantes :

- Aspect
 - Propre, net
 - Blanc
 - Pâte homogène

- Titre en principe actif
 - Compris entre 95,0% et 105,0% de la valeur nominale

La valeur nominale est la quantité de principe actif qui figure sur l'étiquette du produit.

- Impuretés
 - Ratio H2B1a/(H2B1a + H2B1b) : $\geq 90\%$
 - Produits de dégradation de l'ivermectine : $\leq 5\%$
 - Isomères $\Delta 2,3$ H2B1a + H4B1a : $\leq 2,5\%$
 - B1a : $\leq 0,7\%$
 - Tout autre composé : $\leq 0,5\%$

La mesure du taux d'impuretés se fera par HPLC.

- Test de pénétrométrie
 - Compris entre 6 et 30mm

Ce test se réalise à l'aide d'un pénétromètre, et permet de mesurer la viscosité et la consistance de la pâte, en y enfonçant un cône. Plus la pâte sera molle, plus le cône pénétrera profondément dans l'échantillon.

- Contenu éjectable
 - Compris entre 1,02 et 1,12g

Concernant le contenu éjectable, la mesure s'effectue sur minimum 30 doses. La moyenne ne doit pas s'écarter de 5% de la valeur nominale, et aucune dose ne doit s'écarter de plus de 25% de la valeur cible.

Le tableau suivant résume les résultats de contrôle pour les deux modes de transport, et leur conformité avec les spécifications (cf annexe 3 et annexe 4):

	Spécification	Transport par avion	Transport par bateau	Conformité	
Température moyenne	Produit transporté entre -20°C et +30°C ; Température	18.5°C +/- 4.0°C	20.0°C +/- 0.3°C	Conforme	
Température cinétique moyenne	cinétique moyenne entre +0,5°C et +25°C	19.4°C	20.0°C	Conforme	
Excursions de température tolérées	Pic supérieur à 40°C (≤ 24 heures) mais Température cinétique moyenne entre +0,5°C et +25°C	1 jour et 13heures en dessous de 15°C - 8 heures et 30 minutes au dessus de 25°C	Pas d'excursion	Conforme	
Aspect	Propre, net, blanc, pâte homogène	Propre, net, blanc, pâte homogène	Propre, net, blanc, pâte homogène	Conforme	
Titre en ivermectine	95,0% - 105% de la valeur nominale	101,3% de la valeur nominale	99,6% de la valeur nominale	Conforme	
Impuretés	Ratio H2B1a/(H2B1a + H2B1b)	$\geq 90\%$	98%	98%	Conforme
	Produits de dégradation	$\leq 5\%$	2%	3%	Conforme
	$\Delta 2,3$ H2B1a + H4B1a	$\leq 2,5\%$	1,5%	1,5%	Conforme
	B1a	$\leq 0,7\%$	0,1%	0,2%	Conforme
	Autres composés	$< 0,5\%$	$< 0,5\%$	$< 0,5\%$	Conforme
Test de pénétration :	$6 \leq R \leq 30$	24mm	24mm	Conforme	
Contenu éjectable :	Toutes les doses sont comprises entre 0,91 et 1,23g	Conforme	Conforme	Conforme	

Déviations au protocole :

Une excursion de température a été relevée pour l'échantillon envoyé par avion, mais cette excursion est comprise dans la limite de tolérance. La température cinétique moyenne, ainsi que les résultats des tests d'aspect, de teneur en principe actif, impuretés, pénétrométrie et contenu éjectable sont très proches, et tous inclus dans la limite des spécifications autorisées. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux modes de transport.

Une déviation a toutefois été observée concernant la configuration des enregistreurs de température, qui ont été paramétrés par erreur pour détecter les excursions de température qui sortent de l'intervalle 15°C-30°C, au lieu de 15°C-25°C. Cet écart n'a pas d'impact sur l'interprétation des données.

Conclusion sur l'équivalence de transport :

L'équivalence de transport a ainsi pu être démontrée entre le lot commercial d'ivemectine, et son échantillon respectif, entre le site de fabrication de Paulinia, jusqu'en Europe. L'étude est donc conforme à l'annexe 16 des BPF, relative à la certification par un pharmacien responsable. Par ailleurs, ce mode de transport est avantageux d'un point de vue économique pour l'entreprise, puisque les échantillons seront reçus plus tôt en Europe pour être testés. Le contrôle qualité pourra ainsi délivrer le certificat d'analyses durant le transport du lot commercial, qui pourra ainsi être libéré sur le marché par le pharmacien responsable, dès son arrivée en Europe.

Analyse de risques concernant le processus d'échantillonnage :

Introduction :

Comme le précise également l'annexe 16 des BPF, « Lorsque l'échantillonnage est effectué par un site de fabrication d'un pays tiers, la justification technique doit inclure

un processus formel de gestion du risque qualité permettant d'identifier et de gérer tous les risques afférents à cette méthode ».

Ainsi, pour cette analyse de risques, les échantillons à tester seront prélevés au hasard, parmi une quantité de produits finis. La fabrication, l'échantillonnage ainsi que l'envoi ont été effectués à Paulinia, au Brésil, alors que le contrôle des échantillons sera effectué à Toulouse.

Risques pris en compte dans cette analyse de risque :

Les risques potentiels suivants sont évalués lors de l'envoi des échantillons à tester à Toulouse:

- Une quantité inférieure à celle demandée est envoyée de Paulinia à Toulouse pour être testée, ce qui pourrait engendrer un retard dans le contrôle et donc la libération du lot.
- Une quantité supérieure à celle demandée est envoyée de Paulinia à Toulouse, pouvant également engendrer un retard dans le contrôle et donc la libération du lot. Une quantité supérieure peut être le signe d'une contamination croisée, c'est à dire qu'un produit autre peut être présent lors de cet envoi.
- Le mauvais lot d'échantillons est envoyé à Toulouse, pouvant mener à des contrôles erronés, ou un retard dans le contrôle, si on s'aperçoit suffisamment tôt de l'erreur commise.
- Des échantillons correspondant à un produit différent peuvent être envoyés, menant également à des contrôles erronés, ou à un retard dans ces derniers.
- Des échantillons prélevés dans une mauvaise portion du lot, ce qui peut compromettre la détection des variations au sein du lot commercial.
- Une absence d'identification des échantillons, ce qui peut engendrer un retard dans les analyses.

- Une mauvaise identification des échantillons, pouvant également engendrer un retard dans les analyses.
- Une exposition à des températures différentes lors du transport, entre le lot commercial et l'échantillon. Dans ce cas, l'échantillon ne serait plus représentatif du lot, ce qui irait à l'encontre de l'annexe 16.
- Un échantillon exposé à des excursions de température lors du transport, ce qui pourrait en affecter sa qualité.
- Une absence de données concernant les conditions de température durant le transport, ce qui retarderait les analyses par le contrôle qualité.
- Un dysfonctionnement de l'enregistreur de température, qui retarderait aussi les analyses.
- L'emprunt d'une route de transport inattendue, ce qui pourrait signifier que l'échantillon à tester ne serait plus représentatif du lot commercial.
- Une perte des échantillons durant le transport, retardant ainsi les analyses.
- Une dégradation des échantillons durant leur transport, retardant également les analyses.
- Un retard dans l'envoi des échantillons, retardant les contrôles.

Probabilité d'occurrence, de détection, et sévérité d'impact :

Le risque qu'un problème survienne lors de l'échantillonnage sera réalisé à l'aide du système AMDEC, précédemment décrit au cours de cette thèse. Cette analyse prendra en compte la probabilité d'occurrence, la sévérité de l'impact, ainsi que la probabilité de détection. Trois niveaux sont établis pour chacun de ces trois critères.

La probabilité d'occurrence peut être :

- Faible : Lorsque moins de cinq OOS surviennent par an
- Moyenne : Quand plus de cinq OOS surviennent par an, mais moins de 5 par mois
- Haute : Quand la fréquence de ces OOS est supérieure à cinq par mois

La sévérité de l'impact peut être :

- Faible, lorsqu'aucune action corrective n'est à mettre en place, et qu'il n'y a aucun impact sur la qualité, ou l'efficacité du médicament, ni pour la sécurité du patient.
- Modérée, quand des déviations mineures ou des actions correctives sont à mettre en place. La qualité et l'efficacité du médicament, ainsi que la sécurité du patient peuvent ici être affectés.
- Haute, quand des déviations majeures ainsi que des actions correctives sont à mettre en place. Dans ce cas, la qualité et l'efficacité du médicament, ainsi que la sécurité du patient sont affectés.

La probabilité de détection est, quant à elle, soit :

- Faible, quand le défaut est détecté immédiatement après son apparition. Ce défaut peut alors être corrigé avant même qu'un impact survienne.
- Moyenne, quand le défaut est détecté avant la survenue d'un éventuel impact. Le défaut n'est ici pas détecté immédiatement, mais la mise en place d'actions correctives permet de l'éliminer ou de le minimiser.
- Haute, lorsque le défaut ne sera détecté qu'après la survenue d'un impact sur le lot.

Ces trois critères permettront d'établir le risque général, à l'aide du système AMDEC. La première étape sera de déterminer le niveau de risque, avant d'établir le risque général pour l'échantillonnage de ces échantillons.

Détermination du niveau de risque :

Le niveau de risque est établi en prenant en compte la probabilité d'occurrence, et la sévérité de l'impact :

Niveau de risque		Probabilité d'occurrence		
		Faible	Moyenne	Haute
Sévérité	Haute	Moyen	Haut	Haut
	Moyenne	Faible	Moyen	Haut
	Faible	Faible	Faible	Moyen

Détermination du risque général :

Le risque général est quant à lui déterminé en croisant la probabilité de détection, et le niveau de risque :

Risque général		Probabilité de détection		
		Faible	Moyenne	Haute
Niveau de risque	Haut	Moyen	Haut	Haut
	Moyen	Faible	Moyen	Haut
	Faible	Faible	Faible	Moyen

Audit mené à Paulinia, au Brésil:

Un audit interne intitulé « Procédures d'échantillonnage du produit fini pour Toulouse » a été réalisé à Paulinia, pour déterminer le risque général de cet échantillonnage. Il en a été conclu que les mesures prises pour s'assurer que les échantillons sont représentatifs du lot, et de la qualité des échantillons envoyés, ont été respectées. Les échantillons ont été prélevés par des personnes habilitées, préalablement formées, et conformément aux procédures en vigueur.

Conclusion de l'étude :

Le risque général est considéré faible, pour toutes les étapes précédemment citées, qui présentaient un risque potentiel. La traçabilité de tout le procédé d'échantillonnage est assurée, de même que tout le processus de surveillance des conditions de température durant le transport.

Suite à cette investigation, les pharmaciens responsables à la fois de Toulouse et de Paulinia ont jugé que ces conditions de transport et d'échantillonnage peuvent être conservées, tant qu'aucun changement significatif n'est mis en place. En cas de mise en œuvre d'un changement majeur, une nouvelle investigation devra être menée par le site de fabrication, ou les personnes en charge de la libération de ces lots en Europe.

Conclusion :

Afin de maintenir une qualité optimale des médicaments mis sur le marché, de nombreuses méthodes de gestion de la qualité sont couramment utilisées dans l'industrie pharmaceutique : Roue de Deming, diagramme de Pareto, système ADMEC... Ces méthodes, datant pour la plupart du XXème siècle, permettent ainsi de trouver la cause des problèmes qualité, mais également les actions correctives permettant de mettre en place de manière pérenne, un système d'amélioration continue des procédés de fabrication de ces produits. Par ailleurs, les différents référentiels tels que pharmacopées, les normes, ou les bonnes pratiques de fabrication, sur lesquels s'appuient les différentes autorités pour réaliser leurs inspections, renforcent également le système qualité des entreprises.

L'annexe 16 des BPF, quant à elle, permet de régler la libération des lots de médicaments sur le marché. Dans un contexte d'internationalisation de plus en plus présent, elle permet de fixer un cadre concernant le processus d'échantillonnage des lots commerciaux, mais également les critères permettant de vérifier l'équivalence entre un lot commercial et son échantillon respectif, qui ne sont pas envoyés selon les mêmes conditions de transport, entre l'endroit où ils sont fabriqués, et l'endroit où ils sont testés et libérés. Mes activités au sein d'un groupe pharmaceutique allemand m'auront permis de prendre part à cette étude, permettant de déterminer l'équivalence de transport entre un lot de médicaments et son échantillon respectif du Brésil jusqu'en France, envoyés selon des conditions de transport différentes.

Il sera ainsi de la responsabilité du pharmacien responsable, de s'assurer de la libération de ces lots, et qu'ils ont la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. Celui-ci devra apporter les éléments de réponse nécessaires pour répondre aux exigences des autorités, mais également aux textes réglementaires de plus en plus stricts, venant encadrer la fabrication des médicaments.

Annexes :

Annexe 1 : Data Logger – Transport par avion



Annexe 2 : Data Logger – Transport par bateau

Alarm Status

OK

Monitor Configuration

Start Up Delay: 0 sec
 Interval: 30 min

Recorded Data

First Point: 11/14/2017 11:54:33 AM
 Stop Time: 12/18/2017 9:57:37 AM
 Number of Points: 1629
 Trip Length: 33 day 22 hr 30 min

Monitor Read

On: 12/18/2017 2:32:51 PM By: [redacted]
 Note: All Times In GMT

Summary Data

Low Extreme: 17.9 °C @ 12/18/2017 9:54:33 AM
 High Extreme: 24.6 °C @ 11/14/2017 11:54:33 AM
 Mean ± Std Deviation: 20.0 °C ± 0.3 °C
 Mean Kinetic Temperature: 20.0 °C
 Activation Energy: 83.144 kJ/mol

Alarm Summary

Alarm	Alarms Settings	Threshold (Type)	Total Time	Number of Events	Triggered	Status
Ideal range	Disabled	--	--	--	--	--
Alarm 1	Under 15.0 °C	0 d 0 h 0 m (S/E)	0 d 0 h 0 m	0	--	OK
Alarm 2	Over 30.0 °C	0 d 0 h 0 m (S/E)	0 d 0 h 0 m	0	--	OK
Alarm 3	--	--	--	--	--	--
Alarm 4	--	--	--	--	--	--
Alarm 5	--	--	--	--	--	--
Alarm 6	--	--	--	--	--	--

Alarm Data

Alarm	Alarms Settings	Threshold (Type)	Total Time	Number of Events	Triggered	Status
Ideal range	Disabled	--	--	--	--	--
Alarm 1	Under 15.0 °C	0 d 0 h 0 m (S/E)	0 d 0 h 0 m	0	--	OK
Alarm 2	Over 30.0 °C	0 d 0 h 0 m (S/E)	0 d 0 h 0 m	0	--	OK
Alarm 3	--	--	--	--	--	--
Alarm 4	--	--	--	--	--	--
Alarm 5	--	--	--	--	--	--
Alarm 6	--	--	--	--	--	--

Originator Notes:

TempTale4 Trip: 2909702575 Serial: 2909702575

Date/Time

— Primary; Ambient

File Created: 12/18/2017 2:32:51 PM

Annexe 3 : Certificat d'analyse – Transport par bateau

CERTIFICATE OF ANALYSIS V2

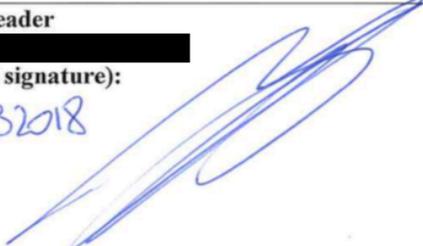
Product : 
 Batch : 
 Analysis Number : A1801CQ246
 Reference Method : FTN-MTH143.V1

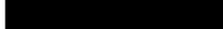
TESTS	SPECIFICATIONS	RESULTS
Appearance	White, homogenous, clean paste	White, homogenous, clean paste
Ejection content	All individual weight are between 0.91 and 1.23 g.	All individual weight are between 0.93 and 1.09 g
	Average of 30 doses is between 1.02 and 1.12 g	1.06 g
Identification of ivermectin by HPLC	The retention times of H ₂ B _{1a} and H ₂ B _{1b} peaks obtained with the test solution are similar to those obtained with the standard solutions (± 2.5 %)	The retention times of H ₂ B _{1a} and H ₂ B _{1b} peaks obtained with the test solution are similar to those obtained with the standard solutions (± 2.5 %)
Assay of ivermectin (A: beginning)	N/A	99.78 % of label claim ⁽¹⁾
Assay of ivermectin (B: middle)	N/A	99.74 % of label claim ⁽¹⁾
Assay of ivermectin (C: end)	N/A	99.33 % of label claim ⁽¹⁾
Assay of ivermectin (Mean)	95.0 to 105.0 % of label claim ⁽¹⁾	99.6 % of label claim ⁽¹⁾
Related substances of ivermectin		
B _{1a}	≤ 0.7 %	0.2 %
Unk 2	≤ 0.5 %	0.3 %
Unk 3	≤ 0.5 %	0.1 %
Impurity RRT 0.82	≤ 0.5 %	0.2 %
2-epimer H ₂ B _{1a}	≤ 0.5 %	0.4 %
Δ ^{2,3} H ₂ B _{1a} + H ₄ B _{1a} isomers	≤ 2.5 %	1.5 %
Total impurities	≤ 5 %	3 %
H ₂ B _{1a} / (H ₂ B _{1a} + H ₂ B _{1b}) areas ratio	≥ 90%	98 %

Comments:
 N/A: Not applicable
⁽¹⁾ Label claim = 1.87 % m/m

Conclusion : Complies
 Does not comply

Project Leader

 (Date and signature):
 27 FEB 2018


Qualified Person
 (Name, date and signature): 
 27 FEB. 2018

Annexe 4 : Certificat d'analyses – Transport par avion

RAPPORT D'ANALYSE



Toulouse, France



Validité: 36 mois
 Numéro de lot:
 Date de début de fabrication du niveau: 05-Mar-2017
 Code Article:
 Date de fin de fabrication du niveau:
 OF: 489054
 Date de formulation: 05-Mar-2017
 Répartition: 1ère Répartition
 Niveau: PRC
 Quantité fabriquée: 0
 Lot fournisseur:
 Date de réception:
 Fournisseur:
 QC Comment:
 QP Comment:

RESULTATS REGLEMENTAIRES

Sous-lot Techniques

Re Ctl	Normes	Résultats Unités	Date début Date fin	Revue et Validation
--------	--------	------------------	------------------------	---------------------

10: CONTROLES PHYSICO-CHIMIQUES

A: 100100 CARACTERES : ASPECT *TLS CTLA-Laboratoire Physico-chimie : PF Pharma*
 NON SPECIFIQUE

ASPECT	PATE PROPRE, BLANCHE, HOMOGENE	PATE PROPRE, BLANCHE, HOMOGENE	26-Apr-2017 02-May-2017	Cf A	CLEFEUVRE 04-May-2017
--------	--------------------------------	--------------------------------	----------------------------	------	--------------------------

A: 100260 IDENTIFICATION : DIOXYDE DE TITANE *TLS CTLA-Laboratoire Physico-chimie : PF Pharma*
 NON SPECIFIQUE

ID DIOXYDE DE TITANE	CONFORME	CONFORME	26-Apr-2017 02-May-2017	Cf A	CLEFEUVRE 04-May-2017
----------------------	----------	----------	----------------------------	------	--------------------------

A: 100346 CONTENU EJECTABLE *TLS CTLA-Laboratoire Physico-chimie : PF Pharma*
 NON SPECIFIQUE

CONTENU EJECTABLE	Min 30 doses : moy +/- 5 % ; étendue +/- 15%; max 1 dose +/- 25% de la valeur nominale	Min 30 doses : moy +/- 5% ; étendue +/- 15%; max 1 dose +/- 25% de la valeur nominale	26-Apr-2017 02-May-2017	Cf A	CLEFEUVRE 04-May-2017
-------------------	--	---	----------------------------	------	--------------------------

A: 100347 TEST DE PENETRATION *TLS CTLA-Laboratoire Physico-chimie : PF Pharma*
 NON SPECIFIQUE

TEST DE PENETRATION	6 <= R <= 30	24 mm	12-Apr-2017 12-Apr-2017	Cf A	CLEFEUVRE 04-May-2017
---------------------	--------------	-------	----------------------------	------	--------------------------

A: 100348 IDENTIFICATION IVERMECTINE (HPLC) *TLS CTLA-Laboratoire Physico-chimie : PF Pharma*
 NON SPECIFIQUE

ID IVERMECTINE (HPLC)	CONFORME	CONFORME	26-Apr-2017 02-May-2017	Cf A	CLEFEUVRE 04-May-2017
-----------------------	----------	----------	----------------------------	------	--------------------------



RESULTATS REGLEMENTAIRES**Sous-lot Techniques**

Re Ctl	Normes	Résultats Unités	Date début Date fin	Revue et Validation
--------	--------	------------------	------------------------	---------------------

10: CONTROLES PHYSICO-CHIMIQUES

A: 100349 IDENTIFICATION IVERMECTINE (CCM) *TLS CTLA-Laboratoire Physico-chimie : PF Pharma*
NON SPECIFIQUE

ID IVERMECTINE (CCM)	CONFORME	CONFORME	26-Apr-2017 02-May-2017	Cf A CLEFEUVRE 04-May-2017
----------------------	----------	----------	----------------------------	--------------------------------------

A: 100353 TITRAGE : TITRE IVERMECTINE *TLS CTLA-Laboratoire Physico-chimie : PF Pharma*
NON SPECIFIQUE

TITRE IVERMECTINE (TENEUR THEORIQUE)	95.0 <= R <= 105.0	101.3 % teneur théorique	26-Apr-2017 02-May-2017	Cf A CLEFEUVRE 04-May-2017
---------------------------------------	--------------------	--------------------------	----------------------------	--------------------------------------

A: 100732 MASSE VOLUMIQUE *TLS CTLA-Laboratoire Physico-chimie : PF Pharma*
NON SPECIFIQUE

MASSE VOLUMIQUE	1.03 <= R <= 1.07	1.05 g/ml	26-Apr-2017 02-May-2017	Cf A CLEFEUVRE 04-May-2017
-----------------	-------------------	-----------	----------------------------	--------------------------------------

A: F200058 SUBSTANCES APPARENTEES (IVERMECTINE) *TLS CTLA-Laboratoire Physico-chimie : PF Pharma*
NON SPECIFIQUE

DELTA H2B1A + H4B1A ISOMERES	R <= 2.5	1.5 % en surface	26-Apr-2017 02-May-2017	Cf A CLEFEUVRE 04-May-2017
B1A	R <= 0.7	0.1 % en surface	26-Apr-2017 02-May-2017	Cf A CLEFEUVRE 04-May-2017
AUTRE SUBSTANCE APPARENTEE INDIVIDUELLE	R <= 0.5	<0.5 % en surface	26-Apr-2017 02-May-2017	Cf A CLEFEUVRE 04-May-2017
TOTAL DES SUBSTANCES APPARENTEES	R <= 5	2 % en surface	26-Apr-2017 02-May-2017	Cf A CLEFEUVRE 04-May-2017

Unk2=0.3% - Imp RRT0.82=0.1% - 2-epimerH2B1a= 0.4%

A: F200578 RATIO H2B1a / (H2B1a+ H2B1b) *TLS CTLA-Laboratoire Physico-chimie : PF Pharma*
NON SPECIFIQUE

RATIO H2B1a / (H2B1a+ H2B1b)	R >= 90	98 % en surface	26-Apr-2017 02-May-2017	Cf A CLEFEUVRE 04-May-2017
------------------------------	---------	-----------------	----------------------------	--------------------------------------

* Technique déterminante pour péremption

STATUT DU LOT: CONFORME

DATE DE PEREMPTION:

	Nom	Date	Signature
Validé par:	AUTOMATIC QC REVIEW	04-May-2017	

Sources :

- Eudralex – Volume 4 : Good manufacturing practices (GMP) guidelines
- Annexe 16 des Bonnes Pratiques de Fabrication
- www.iso.org
- www.ich.org
- www.ansm-santé.fr
- www.usp.org
- www.edqm.eu

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire/.....

Nom : RIFFLART
Prénom : Antoine

Titre de la thèse : Le management de la qualité dans l'industrie pharmaceutique, cas appliqué à l'annexe 16 des BPF

Mots-clés : Qualité dans l'industrie pharmaceutique – Deming – Ishikawa – Système AMDEC – Six sigma – 5S – Pharmacopées – ICH – ICH Q10 – ISO 9000 – Système qualité pharmaceutique – BPF – Annexe 16 – Equivalence de transport – Audits – CAPA – réclamations – Demandes de changements – Dossier d'AMM

Résumé :

Avant d'être libéré sur le marché, un lot de médicaments doit faire l'objet d'un échantillonnage, puis d'une série de tests, qui permettront de garantir qu'il est de qualité requise. Après avoir décrit les différentes méthodes de management de la qualité et les référentiels utilisés dans l'industrie pharmaceutique, cette thèse s'appuie sur un cas illustré de l'annexe 16 des BPF, pour démontrer que l'échantillon d'un lot de médicament fabriqué au Brésil, et testé en France, est représentatif du lot commercial associé.

Membres du jury :

Président: KARROUT Youness, Maitre de conférence – Laboratoire de pharmacotechnie industrielle – Faculté de pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : KARROUT Youness, Maitre de conférence – Laboratoire de pharmacotechnie industrielle – Faculté de pharmacie de Lille

Assesneur: HAMOUDI-BEN YELLES Mounira, Maitre de conférence – laboratoire de pharmacotechnie industrielle – Faculté de pharmacie de Lille

Membre extérieur: WAUTELET Anne-Lise, Responsable Qualité – Delpharm Lille