

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

**Soutenue publiquement le 18 Décembre 2019
Par Mr Baptiste LAGERSIE**

**ELABORATION D'UN DOSSIER DE LOT
DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE**

Membres du jury :

Président et Directeur de thèse : Madame Anne GAYOT, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Lille.

Assesseur : Madame Mounira HAMOUDI, Maître de conférences des Universités, Faculté de Pharmacie de Lille.

Membre extérieur : Monsieur François DELVAL, Pharmacien Responsable, GlaxoSmithKline Saint-Amand-les-Eaux.



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

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.	SERGHERAERT	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

☎ 03.20.96.40.40 - ✉ : 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.

Je dédie cette thèse...

Aux membres de mon jury,

Madame le Professeur Anne Gayot,

Président du Jury et directeur de thèse.

Vous m'avez soutenu tout au long de mon cursus universitaire, des cours de pharmacie jusqu'à mon Master de Galénique Industrielle.

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

Madame le Docteur Mounira HAMOUDI,

Je vous remercie pour tous ces enseignements en TP et durant le Master de Galénique Industrielle.

Je suis ravi de vous avoir parmi le jury de cette thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

Monsieur François DELVAL,

Je suis très honoré que vous ayez accepté de faire partie de mon jury de thèse et je vous en remercie. C'est avec une grande bienveillance que vous m'avez accueilli dans votre service et accompagné tout au long de ce projet. Veuillez accepter le témoignage de mon plus profond respect et de toute la gratitude.

À tous mes collègues du service Libération Produit au sein de GSK Vaccine de Saint Amand

À mes proches,

À ma famille,

À mes amis,

Vous avez toujours été à mes côtés pour me soutenir durant toutes ces années de travail, dans les bons comme les mauvais moments. Merci d'avoir su me donner du courage pour avancer jusqu'ici, et surtout pour continuer à avancer vers de nouveaux projets.

Table des matières

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	1
LISTE DES ABREVIATIONS	3
I. Introduction	5
II. Système qualité pharmaceutique	7
A. Notion de Qualité	7
B. Les Bonnes Pratiques de Fabrication	7
1. Milieu	9
2. Matériel	10
3. Main d'œuvre	10
4. Matière	11
5. Méthode	12
C. Documentation.....	12
1. Principe	12
a) Roue de Deming appliquée à la documentation	14
b) L'intégrité des données	14
2. Documents organisationnels	17
3. Documents référentiels.....	17
4. Documents opérationnels.....	19
5. Documents d'enregistrement	20
III. Dossier de lot.....	23
A. Notion de lot pharmaceutique	23
B. Définition du dossier de lot	23
C. Intérêt et exploitation du dossier de lot	25
1. Traçabilité.....	25
2. Exploitation lors de la revue et de la libération de lot	25
a) Revue production	27
b) Revue assurance qualité opérationnelle	27

c)	Revue service libération	27
3.	Exploitation lors de l'investigation des déviations	27
4.	Exploitation via un processus d'amélioration continue.....	28
a)	Un système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit	29
b)	Un système d'actions préventives et correctrices	29
c)	Un système de gestion des changements	30
d)	Une revue de direction sur la performance du procédé et la qualité du produit	30
5.	Gestion et diffusion du dossier de lot.....	31
6.	Archivage des documents	31
a)	Archives-vives (Provisoires).....	31
b)	Archives-mortes (Définitives)	31
c)	Conditions d'archivage	31
D.	Composition requise par les BPF	32
1.	Dossier de lot d'un produit intermédiaire ou fini	32
a)	Dossier de fabrication de lot	32
b)	Dossier de conditionnement du lot	36
c)	Contrôle qualité	38
2.	Dossier de lot concernant les substances actives.....	40
a)	Dossier maître	41
b)	Dossier de production de lot	41
E.	Construction du dossier de lot.....	44
1.	Conception du dossier de lot.....	44
2.	Cohérence de la documentation avec le cycle de vie du médicament.....	45
3.	Criticité	48
4.	Différents types de renseignements et enregistrements	49
a)	Données brutes enregistrées	49
b)	Données brutes non retrouvables.....	49

c)	Conforme / Non Conforme / Non Attribuable	49
d)	Simple visa	50
e)	Double visas	50
5.	La forme du dossier de lot.....	50
IV.	Conclusion	53
V.	Bibliographie	55
VI.	Annexes	58

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1 : Attendus ALCOE+. Adapté d'après (21) 16

Tableau 3 : Questions et finalité du QQQQCCP (41)**Erreur ! Signet non défini.**

Figure 1 : Eléments décrits dans les documents (20) 14

Figure 2 : Triangle du dossier technique commun (CTD) (24) 18

Figure 3 : Aperçu d'un procédé de gestion du risque qualité classique(51) 47

LISTE DES ABREVIATIONS

5M	Milieu, Matériel, Main d'œuvre, Matière et Méthode
ALCOE+	Attribuable, Lisible, Contemporaine, Originale, Exacte, Complète, Cohérente, Durable, Disponible
AMDEC	l'Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AQL	Acceptable Quality Limit
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrications
CAPA	Corrective Action and Preventive Action
CFDA	China Food and Drug Administration
cGMP	current Good Manufacturing Practice
CPP	Critical Process Parameters
CQA	Critical Quality Attributes
CTD	Common Technical Document
EMA	European Medicine Agency
FDA	Food and Drug Administration
GSK	GlaxoSmithKline
HACCP	Hazard Analysis Critical Control Point
ICH	International Council for Harmonisation
ISO	International Organization for Standardization
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
NQA	Niveau de Qualité Acceptable
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme
QQOQCCP	Qui ? Quoi ? Où ? Quand ? Comment ? Combien ? Pourquoi ?
QTTP	Quality Target Product Profile

I. Introduction

Une spécialité pharmaceutique est définie dans l'article L5111-2 du Code de la santé publique comme « tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale »(1). Pour être commercialisée en Europe, et notamment en France, elle doit obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Cette AMM n'est accordée par les autorités en Europe (EMA et ANSM), que si le fabricant justifie « qu'il dispose effectivement d'une méthode de fabrication et de procédés de contrôles de nature à garantir la qualité du produit au stade de fabrication en série »(2) d'après l'article L 601 du Code de la santé publique. Le dossier d'AMM doit notamment comprendre « la description du mode et des conditions de fabrication du médicament y compris notamment la formule complète de préparation et toutes indications utiles sur le récipient ; la description des techniques de contrôle des matières premières et de la spécialité prête à l'emploi ainsi que, si nécessaire, celle des techniques de contrôle en cours de fabrication et l'indication des résultats obtenus par application de ces techniques »(3).

Le dossier de lot, outil de traçabilité et de contrôle, se construit autour des informations situées dans le dossier d'AMM qu'il faudra respecter scrupuleusement tout au long des différentes étapes de fabrication. Ainsi, il est difficile de rédiger le dossier d'AMM qui doit être explicite d'un point de vue méthodologique tout en laissant de l'ouverture pour pouvoir notamment améliorer le procédé de fabrication sans avoir la contrainte par exemple d'utiliser une machine ou une technique bien particulière.

Pour élaborer le dossier de lot il va falloir reprendre les caractéristiques du produit et ses données critiques qui vont faire l'objet d'une grande attention notamment pendant son développement dans le but de fabriquer des lots de qualité reproductible et conforme aux spécifications (dossier d'AMM) qui n'expose pas le patient à des risques dus à une sécurité, qualité ou efficacité insuffisantes (4). Le dossier de lot constitue un document essentiel pour attester de la qualité du produit fini. Il permet aussi d'évaluer la rigueur de l'entreprise mise en œuvre pour assurer la qualité.

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) préconisent de fabriquer le médicament avec un système qualité bien défini.

II. Système qualité pharmaceutique

Un système qualité pharmaceutique doit exister intégrant les BPF et la gestion du risque qualité.

A. Notion de Qualité

Selon l'ISO (International Standard Organisation) la qualité se définit comme l'« aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques d'un objet à satisfaire des exigences »(5). Ainsi un produit doit répondre aux attentes du client pour être considéré de qualité.

La qualité d'un produit pharmaceutique se construit durant tout son cycle de vie, de son développement à son administration. C'est donc la résultante des différents facteurs contribuant directement ou indirectement à la sécurité et à l'efficacité du produit final, c'est-à-dire à son acceptabilité. C'est pourquoi il est obligatoire de mettre en place un système pour assurer la qualité tout au long de son cycle de vie.

Ainsi, tout établissement pharmaceutique doit mettre en œuvre un ensemble de moyens en vue de garantir la qualité des productions, et doit prendre des dispositions apportant l'assurance que les médicaments délivrés offriront la qualité requise pour l'usage prévu.

La notion de qualité renvoie à un cahier des charges, défini par le demandeur, dont le respect doit être scrupuleux. Or ce cahier des charges, pour une spécialité pharmaceutique, n'est autre que le dossier d'AMM. Ce dossier d'AMM est le référentiel permettant, entre autres, de définir le niveau de qualité du médicament et il doit être scrupuleusement respecté sous peine d'obtenir un produit non conforme.

B. Les Bonnes Pratiques de Fabrication

Les BPF élaborées par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé ont fait l'objet d'une dernière édition en Mai 2019.

Le guide est scindé en 4 parties et complété par une série d'annexes. La partie I présente les principes des BPF applicables à la fabrication des médicaments à usage humain tandis que la partie II s'applique aux substances actives utilisées comme matières premières. Elle a été établie sur la base d'une ligne directrice développée au niveau la Conférence Internationale d'Harmonisation plus

communément appelée ICH et publiée en tant qu'ICH Q7, applicable aux principes actifs pharmaceutiques. La partie III regroupe des documents relatifs aux BPF qui clarifient certaines attentes réglementaires. La partie IV s'applique spécifiquement aux médicaments de thérapie innovante (6).

Le chapitre 1 « système qualité pharmaceutique » traite du concept fondamental de gestion de la qualité applicable à la fabrication des médicaments. Il a été publié en 2013 et a remplacé le chapitre I gestion de la qualité.

Les BPF stipulent que : « L'entreprise doit posséder un système qualité pharmaceutique bien conçu et correctement mis en œuvre intégrant les bonnes pratiques de fabrication et la gestion du risque qualité. Ce système doit bénéficier d'une documentation complète et son efficacité doit faire l'objet d'une surveillance. Les concepts fondamentaux de la gestion de la qualité, des bonnes pratiques de fabrication et de la gestion du risque qualité sont intriqués »(4). Ce système qualité met en œuvre la règle des 5M, Milieu, Matériel, Main d'œuvre, Matière et Méthode. Ceux-ci seront repris ultérieurement.

« La gestion de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. » « Elle intègre donc les bonnes pratiques de fabrication »(7). « Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent aux étapes du cycle de vie, depuis la fabrication des médicaments expérimentaux, le transfert de technologie, la fabrication commerciale jusqu'à l'arrêt du produit. Cependant, le système qualité pharmaceutique peut s'étendre à l'étape du développement pharmaceutique comme décrit dans la ligne directrice ICH Q10, qui, tout en étant optionnelle, devrait faciliter l'innovation et l'amélioration continue et renforcer le lien entre le développement pharmaceutique et les activités de fabrication »(8). La conception du système doit intégrer les principes appropriés de gestion du risque, incluant notamment l'utilisation des outils adaptés. Depuis la première édition des Pratiques de Bonnes Fabrication en 1978, les exigences fondamentales du contrôle de la qualité sont décrites. Le système qualité pharmaceutique qui fait l'objet d'un chapitre depuis l'édition des BPF de 2013 sont décrites. Il est souligné notamment que le système de qualité doit être amélioré continuellement, la connaissance du produit et du procédé est gérée pendant toutes les étapes du cycle de vie.

« L'amélioration continue est facilitée par la mise en œuvre d'améliorations de la qualité adaptées avec le niveau actuel de connaissance du procédé et du

produit »(9). Les changements planifiés doivent faire l'objet d'une évaluation prospective et éventuellement d'une approbation réglementaire. La mise en œuvre de tout changement doit aussi être évaluée. Les déviations doivent faire l'objet d'une investigation. L'analyse des causes principales doit être appliquée. Ceci peut être déterminé en utilisant les principes de la gestion du risque qualité. Des actions correctives et/ou actions préventives (CAPA) doivent être identifiées et décidées, leurs efficacités doivent être évaluées.

Le paragraphe 1.6 du chapitre I système qualité pharmaceutique des BPF souligne « une revue périodique de la performance du système qualité pharmaceutique impliquant la direction doit être réalisée, afin d'identifier les opportunités d'amélioration continue des produits, des processus et du système lui-même »(10).

La revue qualité des produits fait l'objet du paragraphe 1.10. dans les BPF. Celui-ci figurait dans les éditions précédentes. « Des revues qualité périodiques ou continues de tous les médicaments autorisés, y compris ceux seulement destinés à l'exportation, doivent être menées régulièrement afin de vérifier la répétabilité des procédés existants, la pertinence des spécifications en cours pour les matières premières et les produits finis, afin de mettre en évidence toute évolution et d'identifier les améliorations à apporter au produit et aux procédés »(11). La périodicité de ces revues est annuelle.

La mise en place d'un système qualité pharmaceutique est extrêmement importante. Elle implique, outre la règle des 5M, l'amélioration continue, la gestion des risques, la gestion des CAPA, la revue annuelle de la qualité du produit et la revue périodique de la performance du système.

La partie I des BPF se décompose en différents chapitres. Ces différents chapitres peuvent être répartis selon les 5M.

1. Milieu

En France, les spécialités pharmaceutiques doivent être fabriquées dans un établissement pharmaceutique. Le site de production doit se doter de locaux situés, conçus, construits, adaptés et entretenus en fonction des opérations à effectuer dans la fabrication des médicaments afin de minimiser les risques d'erreurs. Le nettoyage et l'entretien des locaux doivent permettre d'éviter toute contamination, à savoir les contaminations croisées, les contaminations particulières ou microbiennes. En

définitive, éviter toute atteinte à la qualité des produits. Un flux de matières et de personnes doit aussi être mis en place pour maintenir et minimiser ces risques.

Des zones doivent être limitées en fonction de leur utilisation. Par exemple, il faut bien différencier les zones de production, de stockage, de contrôle de la qualité, de repos, de restauration ou encore les vestiaires. Ces zones doivent être à accès limité au personnel habilité à y circuler.

La ventilation, l'humidité, la température et l'éclairage doivent être adaptés en fonction du type de produits fabriqués afin de ne pas altérer le produit durant sa fabrication et son stockage (12).

2. Matériel

Le matériel de fabrication doit être conçu, installé et entretenu en fonction de son utilisation. Sa réparation et son entretien ne doivent pas présenter de risque pour le produit. C'est pourquoi des carters ou des zones machines sont prévus. Son nettoyage doit être facilité notamment par le choix des matériaux et de l'état de surface. Le matériel doit être qualifié pour pouvoir ensuite valider le procédé de fabrication.

Le matériel de mesure tel que les balances doit être choisi en fonction de la précision nécessaire aux opérations de production et de contrôle. Un système de métrologie doit être mis en place pour la calibration et l'étalonnage nécessaire au matériel de mesure, de pesée, d'enregistrement et de contrôle.

En présence de matériel défectueux, celui-ci doit être étiqueté comme tel et si possible retiré de la zone de production.

Enfin le matériel de lavage et de nettoyage ne doit pas être une source de contamination. Certains équipements, tels que les granulateurs, possèdent un système de nettoyage en place. C'est un plus sachant qu'ils possèdent des zones difficiles d'accès voire inaccessibles (12).

3. Main d'œuvre

Le personnel est un des maillons du système qualité et doit être sensibilisé et formé aux BPF. Le fabricant doit intégrer un nombre suffisant de personnel qualifié en fonction des tâches à réaliser. Des fiches de postes doivent être mises en place et détaillées pour formaliser l'activité de chacun des employés. Le fabricant doit mettre en place un système de formations théoriques et pratiques approprié, tout en y

incluant des instructions d'hygiène en rapport avec l'activité concernée. Un opérateur de production devra être formé pour accéder à la zone de production concernée.

Un organigramme détaillant la position hiérarchique du pharmacien responsable vis-à-vis des différents responsables de la production du contrôle qualité, et s'il y a lieu de l'assurance de la qualité doit être disponible. Les responsables des services de la production et du contrôle qualité doivent être indépendants les uns des autres (13).

4. Matière

Une matière première se définit d'après les BPF comme étant « toute substance utilisée dans la fabrication d'un médicament, à l'exclusion des articles de conditionnement »(14).

On compte deux types de matière première :

Les substances actives qui correspondent à celles ayant l'activité pharmacologique recherchée et les excipients qui permettent, ensemble, de constituer la forme galénique tout en restant théoriquement inerte.

La sélection, la qualification, l'approbation et le maintien des fournisseurs de matières premières, de même que l'achat et l'acceptation de ces dernières, doivent être documentés en tant que partie intégrante du système qualité pharmaceutique. La surveillance doit être proportionnelle au risque posé par chacune des matières quelle que soit leur provenance.

La traçabilité de la chaîne d'approvisionnement et les risques associés, depuis la matière première jusqu'aux substances actives, doit être établie. La documentation concernant le cahier des charges des matières premières fournisseurs doit être conservée.

Chaque matière première doit être contrôlée à réception selon ses spécifications afin de garantir leur identification conformément à l'annexe 8 des BPF « Echantillonnage des matières premières ». De même, l'intégrité des emballages ou des récipients doit être contrôlée.

Une fois toutes ces vérifications faites, les matières premières peuvent être utilisées en production (15).

5. Méthode

La Méthode se définit d'après le Larousse comme étant « un ensemble ordonné de manière logique de principes, de règles, d'étapes, qui constitue un moyen pour parvenir à un résultat »(16).

Ici le résultat concerne l'assurance d'un produit de qualité conforme au cahier des charges. Pour cela il faut définir des indicateurs pertinents. Ces indicateurs peuvent être qualitatifs ou quantitatifs. Les spécifications indiquées dans le dossier d'AMM se définissent d'après les BPF comme « une Liste de contrôles, de références à des méthodes analytiques et de critères d'acceptation appropriés, qui sont des limites numériques, des fourchettes, ou d'autres critères pour le contrôle décrit. Elle établit un ensemble de critères auxquels une matière doit se conformer pour être considérée comme acceptable pour son utilisation prévue. "La conformité aux spécifications" signifie que la matière, lorsqu'elle est contrôlée conformément aux méthodes analytiques répertoriées est conforme aux critères d'acceptation répertoriés »(17).

Comme la définition de Méthode l'indique, il va falloir ordonner tout le système qualité. C'est pourquoi il faudra mettre en place des contrôles en cours de processus et à posteriori, c'est à dire les contrôles en cours de production, le contrôle qualité du produit. De plus, des revues de qualité périodiques doivent être menées afin de vérifier la répétabilité des procédés existants, la pertinence des spécifications en cours que ce soit pour les matières premières ou les produits finis. Le but est de mettre en évidence toute évolution et d'identifier les améliorations à apporter au produit et aux procédés.

Ainsi, Il est préconisé de garantir la connaissance du produit et du procédé durant toutes les étapes tout en les décrivant clairement grâce à la documentation.

C. Documentation

1. Principe

« Une bonne documentation constitue un élément essentiel du système d'assurance de la qualité et est primordiale pour assurer la conformité des opérations aux exigences des BPF. Les différents types de documents et supports doivent tous être définis au sein du système de gestion de la qualité du fabricant »(18).

« L'objectif principal du système documentaire utilisé doit être d'établir, de contrôler, de surveiller et d'enregistrer toutes les activités qui influent – directement ou indirectement – sur tous les aspects de la qualité des médicaments »(18).

Les BPF insistent sur l'importance de la documentation au sein d'un établissement pharmaceutique pour palier à toute interrogation et définir comment agir face à une situation particulière en harmonisant les pratiques. Le système documentaire est au cœur des préoccupations durant les différents audits, qu'ils soient internes, externes ou conduits par les autorités. Ce système participe à la maîtrise de toute activité allant de la production au contrôle qualité, en passant par l'échantillonnage et jusqu'au conditionnement, susceptible d'avoir une incidence directe ou indirecte sur la sécurité, la qualité et l'efficacité du médicament. Ainsi, il doit être en mesure d'apporter toutes les informations nécessaires pour assurer une reproductibilité et une répétabilité des différentes étapes de fabrication par un personnel qualifié et habilité. Il permet aussi de garantir la traçabilité grâce notamment aux enregistrements, et aussi particulièrement au dossier de lot, qui concerne la production, le contrôle qualité ou le conditionnement.

« Le système de gestion de la qualité doit comporter des instructions suffisamment détaillées pour faciliter la compréhension partagée des exigences en complément d'un enregistrement suffisant des différents processus et l'évaluation de toute observation afin de pouvoir démontrer la mise en œuvre des différentes exigences au cours du temps »(18).

« **4.2.** Les documents doivent être soigneusement conçus, préparés, revus et distribués. Ils doivent être en conformité avec les parties pertinentes des dossiers de spécifications des produits, les dossiers d'autorisation de fabrication et de mise sur le marché (AMM), selon le cas. La reproduction des documents de travail à partir des documents maîtres ne doit pas permettre l'introduction d'une quelconque erreur au cours du processus de reproduction »(19).

Ainsi une revue périodique de la documentation doit être réalisée, afin d'évaluer si elle est toujours à jour ou si elle doit être améliorée.

a) Roue de Deming appliquée à la documentation

La figure 1 reprend le concept de la roue de Deming (Plan Do Check Act) et l'adapte aux documents d'après une démarche qualité dans son système.

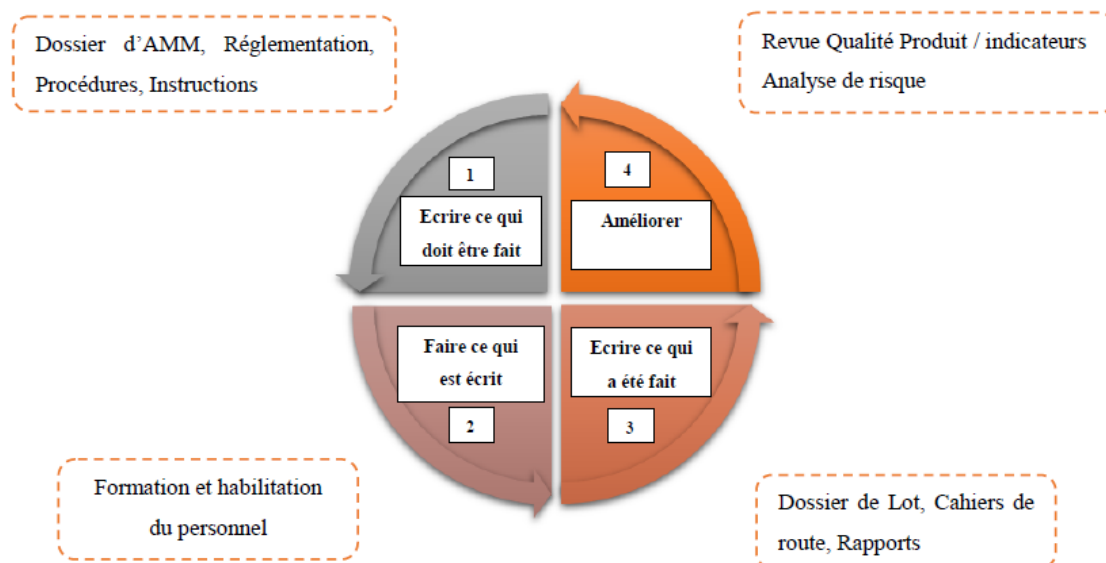


Figure 1 : Eléments décrits dans les documents (20)

Ainsi cette figure montre à quel point la documentation est importante afin de maîtriser le processus de fabrication. C'est un cycle représenté par une roue en équilibre instable. Il faut « écrire ce qui doit être fait » pour harmoniser toute pratique grâce notamment aux procédures et instructions, prenant en considération les standards. Puis, il faut « faire ce qui est écrit ». Ceci implique la formation et l'habilitation du personnel en fonction de leur activité. Ensuite il faut « écrire ce qui a été fait ». Ceci est possible grâce à la traçabilité des enregistrements. Le dossier de lot est le document consigné au cours de la fabrication d'un lot. Enfin, il faut revoir constamment et évaluer pour « améliorer » le système. Cette amélioration peut se faire grâce aux indicateurs, aux analyses de risque, aux CAPA, à la revue qualité produit et aux différents audits.

b) L'intégrité des données

Cette notion d'intégrité des données était déjà prise en considération dans les années 1990. Des « warning letters » ont été adressés par la FDA dans les années 2000. Actuellement, les autorités se focalisent de plus en plus sur ce sujet. Le développement de la digitalisation des processus, la multiplication des systèmes informatisés et la mondialisation des activités renforcent l'importance de ce sujet. Les données doivent être maîtrisées et sécurisées pour garantir leur intégrité. La prise de décision qualité et la libération de lot ne peuvent être effectuées correctement que si les données sont intègres. C'est pourquoi le système qualité doit évaluer la

vulnérabilité des données critiques, qu'elles soient électroniques ou sur papier. Ces données doivent donc être Attribuables, Lisibles, Concomitantes, Originales et Exactes. Selon les autorités, une donnée est dite intègre si elle respecte l'acronyme ALCOE. L'ALCOE+ ajoute qu'une donnée doit être aussi Complète, Cohérente, Durable et Disponible. Le tableau 1 décrit les attentes de l'ALCOE+.

Avec l'intérêt accru des autorités pour la maîtrise de l'intégrité des données, 6 recommandations ont été publiées depuis 2016 sur le sujet par différentes instances. Ces textes montrent une certaine convergence dans les attendus.

- EMA : « *Questions and answers : GMP – Data Integrity* » Août 2016
- OMS : « *Guidance on Good Data and Record management Practices* » 2016
- CFDA : « *Draft Drug Data Management Standard* » Octobre 2016
- MHRA : « *GXP Data Integrity Guidance and Definitions; Revision 1* » Mars 2018
- PIC/S : « *Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP/GDP Environments* » Novembre 2018
- FDA : « *Data Integrity and Compliance with Drug cGMP* » Décembre 2018

Ainsi les instances réglementaires différencient les enregistrements statiques et les enregistrements dynamiques. Un enregistrement papier ou une image électronique sont statiques. Ce sont des données figées qui ne devraient pas, en principe, subir de modification. En revanche, l'enregistrement d'un chromatogramme nécessite une modification de différents paramètres afin de faire apparaître des pics plus ou moins large pour l'interprétation. C'est pourquoi, cette modification de l'échelle doit être conservée afin de garder ce caractère dynamique de la donnée.

L'heure, la date et le lieu d'enregistrement d'une donnée peuvent être tracés et sont appelés métadonnées. S'ajoute un journal d'évènements sécurisé permettant de tracer toute modification des données. Plus communément appelé « *Audit Trail* », il permet de répondre aux questions suivantes relatives à la modification : « Qui, Quand, Quoi et Pourquoi ».

L'intégrité des données doit être garantie tout au long du cycle de vie des médicaments. Elle est gérée à l'aide d'outils qualité comme les procédures ou les analyses de risques mais aussi les systèmes informatisés qui sécurisent ces données (21).

Tableau 1 : Attendus ALCOE+. Adapté d'après (21)

ALCOE	ATTRIBUTS	ATTENTES	EXEMPLE DE MOYEN DE CONTROLE
	Attribuable	Il est possible d'identifier l'individu ou le système qui a généré ou modifié la donnée ou traité l'activité	Identifiant informatique Signature manuscrite
	Lisible	Il est possible de lire ou d'interpréter la donnée après son enregistrement	Bonnes pratiques documentaires Contrôles sur les modifications Audit Trail Logbook Archivage
	Contemporaine	La donnée est enregistrée au moment où elle est générée, ou au plus près de l'évènement générateur	Enregistrement sur le support définitif Horodatage Synchronisation horaire Limitation des mémoires temporaires
	Originale	Conservation de la donnée dans son état original ou en « copie certifiée »	Conservation des données et métadonnées dans leur statut initial Système de sauvegarde
	Exacte	La donnée reflète exactement l'activité ou la mesure effectuée. La donnée est vérifiée si nécessaire, les modifications sont expliquées	Calibration des instruments de mesure Contrôle et Revue des données
+	Complète	L'ensemble des données doit être présent	
	Cohérente	Tous les éléments doivent permettre de retracer les évènements dans l'ordre chronologique	
	Durable	Les données doivent être archivées dans des conditions assurant leur lecture au cours du temps	
	Disponible	Les données doivent être disponibles pour revue, audit et inspection durant tout leur cycle de vie	

« Les différents types de documents et supports doivent tous être définis au sein du système de gestion de la qualité du fabricant. La documentation peut exister sous

des formes variées incluant les supports papiers, électroniques ou photographiques »(18).

Ainsi, il existe différents types de documentation.

2. Documents organisationnels

Ce sont des documents qui définissent et délimitent la répartition des activités que chaque service ou unité a sous sa responsabilité. Pour résumer, cela correspond à qui fait quoi.

« Un manuel Qualité - ou tout autre approche documentaire équivalente - doit être mis en place et décrire le système qualité pharmaceutique »(22).

Ce document doit comprendre :

- La politique qualité
- Le champ d'action du système qualité
- L'identification des processus du système qualité, leurs séquences, liens et interdépendances. Des cartographies ou logigrammes sont des outils de visualisation utiles et peuvent être utilisés pour faciliter la vision globale du système qualité
- Les responsabilités de la direction

3. Documents référentiels

Ce sont des documents sur lesquels il faut se référer car ils ont été soumis aux autorités et validés pour l'Autorisation de Mise sur le Marché.

Dossier d'AMM

Ce dossier est soumis par l'industrie pharmaceutique dans le but d'obtenir l'Autorisation de Mise sur le Marché. Le format de ce dossier est aujourd'hui standardisé d'après la Conférence International d'Harmonisation (ICH). C'est une harmonisation de réglementations et de standards entre trois régions qui sont l'Europe, les Etats-Unis et le Japon. Le Document Technique Commun, connu sous le nom de CTD, décrit le contenu du dossier d'AMM. Les informations contenues dans ce CTD, constituant et structurant le dossier d'AMM, sont organisées en 5 Modules (23) illustrés par la figure 2 :

- module 1 : informations administratives ;

- module 2 : « résumés » des modules 3, 4 et 5 ;
- module 3 : module qualité relatif au principe actif et au médicament comprenant les documents sur les propriétés chimiques (et/ou biologiques), la fabrication et le contrôle : stabilité, etc.
- module 4 : les informations non-cliniques (ou pré-cliniques), c'est-à-dire, testées chez l'animal ;
- module 5 : les informations cliniques, c'est-à-dire, testées chez l'Homme.

Un dossier pour une nouvelle molécule comporte des milliers de pages. Il décrit à la fois la structure, les propriétés, la stabilité et la fabrication de la substance active, le développement, la fabrication du produit fini, les études cliniques et non-cliniques.

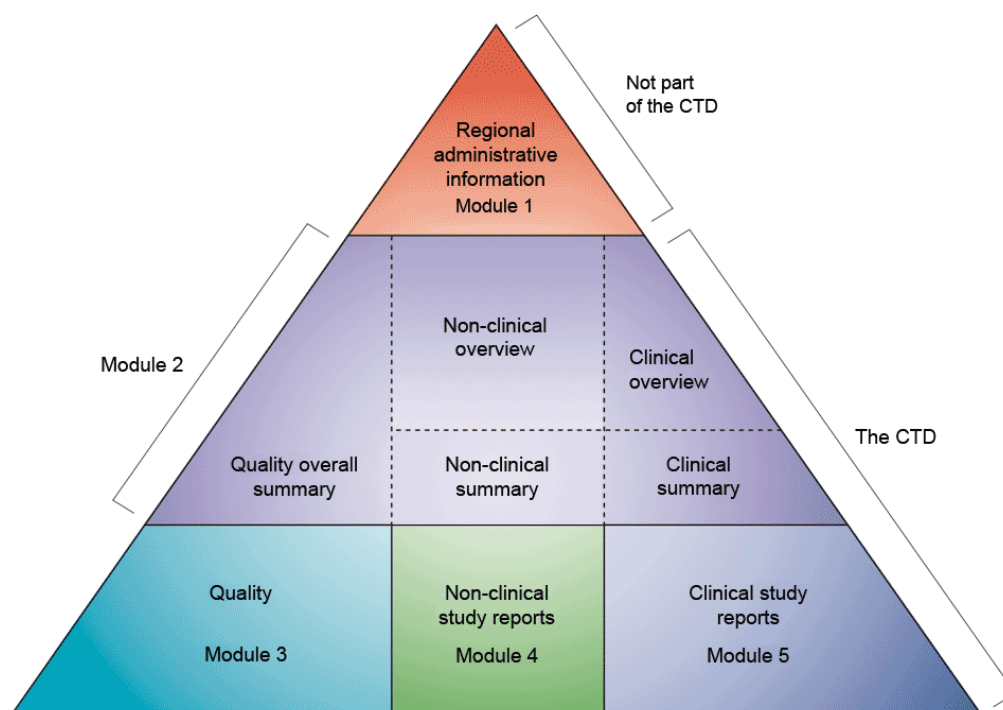


Figure 2 : Triangle du dossier technique commun (CTD) (24)

La partie qui nous intéresse pour concevoir le dossier de lot est le module 3.

Ce module, commun à chaque région, concerne la partie qualité et se sépare en 2 sections différentes. La première concerne les informations relatives à la substance active (3.2.S) et la seconde, les informations relatives au produit fini associé (3.2.P).

Dans la section 3.2.S, figurent les informations suivantes :

- 3.2.S.1 Informations générales : Cela comprend 1) la nomenclature, 2) la structure de la substance active et 3) les propriétés générales.

- 3.2.S.2 Fabrication : Cette partie détaille 1) le ou les différents fabricants de substance active, 2) la description du procédé de fabrication et des différents contrôles en cours, 3) les contrôles des matières, 4) le contrôle des étapes critiques et des produits intermédiaires, 5) la validation et l'évaluation de procédé et enfin 5) le développement du procédé de fabrication.
- 3.2.S.3 Caractérisation : Y figure 1) l'élucidation de la structure de la substance active et d'autres caractéristiques et 2) les impuretés.
- 3.2.S.4 Contrôle de la substance active : Cela comporte 1) les spécifications, définies dans les BPF, qui « *décrivent en détail les exigences auxquelles doivent se conformer les produits et composants utilisés ou obtenus au cours de la fabrication. Elles servent de base à l'évaluation de la qualité.* », 2) les procédures analytiques, 3) leur validation, 4) l'analyse des lots et 5) la justification de la spécification.
- 3.2.S.5 Normes ou substances de référence.
- 3.2.S.6 Système de fermeture du conditionnement.
- 3.2.S.7 Stabilité.

Dans la section 3.2.P, figurent les informations suivantes :

- 3.2.P.1 Description et composition du produit fini.
- 3.2.P.2 Développement pharmaceutique.
- 3.2.P.3 Fabrication : cette partie aborde 1) le nom du fabricant, 2) la composition du produit fini, 3) la description du procédé de fabrication et des contrôles des opérations, 4) les contrôles des étapes critiques et des intermédiaires et 5) la validation et l'évaluation du procédé de fabrication.
- 3.2.P.4 Contrôle des excipients : Il inclut 1) les spécifications 2) les procédures analytiques 3) la validation des procédures analytiques, 4) les justifications des spécifications 5) les excipients d'origine humaine ou animale, 6) les excipients nouveaux. Normes ou substances de référence.
- 3.2.P.5 Système de fermeture du conditionnement.
- 3.2.P.6 Stabilité.

4. Documents opérationnels

Ce sont des documents qui aident et accompagnent la sphère opérationnelle pour tout processus à réaliser. Pour résumer, cela correspond à comment faire.

« **Procédures** : Description des opérations à effectuer, des précautions à prendre ou des mesures à prendre dans un domaine, directement ou indirectement en rapport avec la fabrication des médicaments » (25).

« **Instructions** : Ce sont des documents qui détaillent et décrivent comment les actions doivent être effectuées, provenant des protocoles validés et des formules de fabrication, de contrôle et de conditionnement. Elles sont issues des documents de références » (25).

« **Protocoles** : donnent des instructions pour exécuter et enregistrer certaines opérations particulières » (26).

« **Protocole de validation**

Plan écrit précisant comment la validation doit être conduite et définissant les critères d'acceptation. Par exemple, le protocole pour un procédé de fabrication identifie les équipements du procédé, les limites des paramètres critiques ou les limites opératoires critiques, les caractéristiques du produit, l'échantillonnage, les données de contrôle à collecter, le nombre de lots de validation, et les résultats acceptables pour les contrôles » (27).

Les protocoles sont principalement utilisés dans le cadre des qualifications machines et des validations de procédés. Ils permettent de cadrer ces procédés et servent de référence, comme par exemple le protocole de validation. Cependant ils ne sont pas utilisés pour des pratiques de routine comme le ferait une procédure ou une instruction détaillant un procédé de fabrication.

5. Documents d'enregistrement

Ce sont des documents qui constituent une preuve de traçabilité de l'exécution des opérations.

« **Enregistrements** : apportent la preuve des différentes actions entreprises pour démontrer la conformité aux instructions par exemple les opérations, les anomalies et investigations et permettent de retracer l'historique de chacun des lots fabriqués y compris du point de vue de leur distribution. Ces documents incluent l'ensemble des données brutes qui sont utilisées pour créer d'autres enregistrements. Pour les enregistrements en version électronique, les utilisateurs soumis aux exigences réglementaires doivent définir les informations correspondant aux données brutes –

a minima, l'ensemble des informations ayant trait à des décisions qualité doivent être considérées comme des données brutes »(26).

Les enregistrements peuvent être associés à différents types de documents. Ainsi, on peut les scinder en plusieurs parties.

Tout d'abord le document qui fait l'objet de cette thèse et qui est le plus représentatif, à savoir le dossier de lot qui sera développé plus en détail dans une autre partie.

Puis, tous les documents qui gravitent autour du dossier de lot. Ceux-ci peuvent comprendre le nettoyage, le vide de ligne, la préparation avant la production. Ils peuvent être rattachés à un contenant des composés intermédiaires ou des matières premières, comme une cuve. Nous pouvons y ajouter l'Ordre de Fabrication avec la liste de tous les éléments qui seront utilisés, les bulletins de matières premières, les fiches de réconciliation.

Ensuite, les enregistrements qualité comprennent notamment les déviations qui correspondent aux investigations menées, faisant suite à un écart des procédures et instructions ou de résultats. Elles peuvent être graduées en fonction de l'impact qu'elles pourraient engendrer et y répondre afin d'écarter ce risque.

Enfin, les données brutes peuvent être récoltées par des équipements tels que les rapports des cycles d'autoclavage, les tickets de pesées, de pH ou encore de néphélométrie. Ce sont des données qui doivent être intégrées telles quelles sans retranscription. En effet, il est préférable de minimiser le plus possible les retranscriptions qui pourraient être à l'origine d'erreurs. Ces données peuvent être sous format papier ou électronique.

« **Certificats d'analyse** : fournissent un résumé de l'ensemble des résultats des contrôles réalisés sur les échantillons de produits ou de composants ainsi qu'une évaluation de leur conformité aux spécifications établies »(26).

« **Rapports** : documentent la réalisation d'exercices particuliers, de projets ou d'investigations, ainsi que leurs résultats, conclusions et recommandations »(26).

En définitive « La conception, l'organisation et la documentation du système qualité pharmaceutique doivent être claires et convenablement structurées et, ce afin de faciliter la compréhension partagée et une application cohérente »(28).

III. Dossier de lot

A. Notion de lot pharmaceutique

Un lot est défini par les BPF comme étant la « Quantité spécifiée de matière produite par un procédé ou une série de procédés, de telle sorte qu'elle soit homogène à l'intérieur de limites spécifiées. En cas de production continue, un lot peut correspondre à une fraction définie de la production. La taille du lot peut être définie soit par une quantité fixée, soit par la quantité produite pendant un intervalle de temps fixé »(29).

La notion de lot est indispensable, elle permet de retracer avec précision tous les éléments utilisés pour la fabrication en termes de matière, de personnes, de locaux et d'équipements. Ainsi, un numéro de lot est attribué aux matières premières, aux articles de conditionnement, au lot de fabrication des produits intermédiaires et des produits finis permettant d'assurer une traçabilité optimale de la fabrication du médicament.

B. Définition du dossier de lot

Selon les BPF de 1985, le dossier de lot est « l'ensemble des documents disponibles à tout moment, constituant l'historique de la fabrication, du conditionnement, du contrôle et du devenir de chaque lot ».

Un dossier de lot se définit d'après l'annexe 4 des BPF de l'OMS par « l'Ensemble des documents se rapportant à la fabrication d'un lot de produit vrac ou de produit fini. Ces documents retracent l'historique de chaque lot de produit et toutes les circonstances pouvant avoir une incidence sur la qualité du produit final »(30).

Le produit fini (à usage humain ou vétérinaire) constitue l'ensemble mis à la disposition de l'utilisateur (le pharmacien, le personnel soignant, le patient). Cet ensemble est le résultat d'une suite d'opérations contrôlées de fabrication et de conditionnement. C'est-à-dire :

- La forme galénique (Substance Actives + Excipients sous une certaine forme)
- Le conditionnement primaire
- La notice intérieure de boîte, si elle existe
- Le conditionnement secondaire

La dernière version des BPF (Mai 2019) ne définit pas le dossier de lot. Seuls les dossiers de fabrication et de conditionnement sont mentionnés dans le glossaire avec renvoi au chapitre 4 « Documentation », mais aussi dans la partie II, rubrique documentation et enregistrements concernant les bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments.

La rédaction, la mise à jour et les modifications du dossier de lot doivent être clairement définies, formalisées par des procédures et figurer dans les fiches de poste.

La rédaction du dossier de lot doit être effectuée au minimum par 2 personnes.

- Un rédacteur / un vérificateur
- Un approbateur

Le dossier de lot est constitué à partir du dossier d'AMM pour la fabrication et le conditionnement. Il concerne la production, le contrôle et le conditionnement.

Il représente un élément essentiel du système d'Assurance Qualité. En effet, il regroupe toute la documentation permettant :

- De reconstituer dans son intégralité le déroulement de toutes les opérations de production, de contrôle et de conditionnement effectuées sur ce lot.
- De s'assurer que ces opérations ont effectivement été réalisées en conformité avec les instructions écrites de fabrication, de conditionnement...
- De s'assurer que le résultat de ces opérations, permettant d'obtenir le médicament, est conforme aux spécifications du dossier et qu'une décision a été prise quant au devenir de chaque lot.

Il faudra s'assurer d'un ordre logique pour faciliter l'utilisation du dossier de lot par les différents opérateurs. Afin d'éviter toute erreur de version du dossier de lot, il est judicieux que l'impression se fasse par des personnes habilitées et formées avant utilisation en production.

La qualité du médicament est la résultante de tous les facteurs qui contribuent directement ou indirectement à la sécurité, l'efficacité et l'acceptabilité du produit final.

C. Intérêt et exploitation du dossier de lot

Le dossier de lot est le seul élément de preuve de la conformité du lot. C'est un document réglementaire et donc obligatoire. Il assure la traçabilité de l'historique d'un lot. Ainsi, il permet de restituer totalement l'enchaînement des différentes opérations réalisées sur un lot en établissant la conformité entre le produit et l'AMM. Enfin, il permet de libérer le produit et doit être archivé.

1. Traçabilité

Selon la norme ISO, la traçabilité est l'« aptitude à retrouver l'historique, la mise en œuvre ou l'emplacement d'un objet »(31). L'ensemble des informations collectées permet de disposer d'une connaissance détaillée immédiate ou à posteriori, afin de réaliser une analyse, une prise de décision ou un contrôle.

La traçabilité constitue une exigence réglementaire et normative correspondant à une action documentée par un enregistrement réalisé par une personne habilitée ou certifiée engageant sa responsabilité à travers sa signature.

La traçabilité va ainsi permettre d'exploiter le dossier de lot à travers différents domaines.

2. Exploitation lors de la revue et de la libération de lot

« La personne qualifiée doit attester que chaque lot de fabrication répond aux dispositions du présent article, sur un registre ou document équivalent prévu à cet effet; ledit registre ou document équivalent doit être tenu à jour au fur et à mesure des opérations effectuées et mis à la disposition des agents de l'autorité compétente pendant une période respectant les dispositions de l'État membre concerné et au moins pendant une période de cinq ans »(32).

Cette activité est essentiellement réalisée sur la base d'un seul document « le dossier de lot ». Ce dernier apporte la preuve de la réalisation de toutes les opérations de fabrication, de contrôle et de conditionnement ; mais aussi toutes les problématiques rencontrées, investigations réalisées et mesures entreprises pour garantir la conformité du lot aux spécifications mentionnées dans le dossier d'AMM et aux différentes exigences. Il doit être correctement conservé pendant une durée bien déterminée afin de pouvoir investiguer et justifier toute réclamation ou tout

évènement survenu en lien avec un lot mis sur le marché ou de pouvoir être présenté lors d'une inspection réglementaire.

Pour les BPF, le terme « Personne Qualifiée » est utilisé de manière répétée et doit être considéré comme interchangeable selon les cas avec les termes « Pharmacien Responsable » ou « Pharmacien Délégué » ou « Pharmacien Adjoint » par délégation du Pharmacien Responsable, formé et habilité à la certification des lots. La Personne Qualifiée est garant du respect des Bonnes Pratiques mises en œuvre pendant la production et le contrôle qui doivent être conformes aux exigences de l'AMM. Les services de Production et de Contrôle de la Qualité doivent être indépendants (33). Il est fréquent de déléguer certaines fonctions. Ainsi, on peut noter la compartimentation en trois grandes entités : la Production, la Qualité et le Contrôle Qualité. Pour la Libération d'étapes la Personne Qualifiée peut s'appuyer sur une délégation documentée et encadrée afin de libérer le lot produit.

Le processus de Libération défini dans les BPF en annexe 16 « Certification par une personne qualifiée et libération des lots » comprend les étapes suivantes :

« i. La vérification de la fabrication et du contrôle du lot conformément aux procédures de libération définies »(34).

« ii. La certification du lot de produit fini effectuée par une Personne Qualifiée, attestant que le lot est conforme aux BPF et aux exigences de son AMM. Cette étape représente la libération du lot »(34).

« iii. Le transfert dans un stock destiné à la vente et/ou à l'exportation du lot de produit fini, qui doit prendre en compte la certification effectuée par la Personne Qualifiée. Si le transfert est réalisé dans un site différent de celui dans lequel la certification a lieu, cette disposition doit alors être documentée dans un accord écrit établi entre les sites concernés »(34).

La revue doit se faire sur la totalité du procédé de fabrication. Celui-ci peut être divisé en étapes séparées et faire l'objet de libérations individuelles. Pour la fabrication des vaccins chez GSK Bio, 4 étapes se distinguent. La première est l'étape de fabrication des antigènes. La deuxième est l'étape de formulation, c'est-à-dire l'addition des excipients aux antigènes. La troisième représente la répartition aseptique en seringue ou flacon. La quatrième et dernière étape, concerne celle du conditionnement. Enfin il y a une libération finale qui compile les 4 étapes.

Que la revue soit compartimentée ou non selon différentes étapes de production, chaque dossier fera l'objet d'une revue par la production et le service qualité pour qu'il soit revu au minimum 2 fois. Les anomalies doivent être corrigées lorsque c'est possible, ou investiguées à travers un événement qualité. Celui-ci sera gradué en fonction du degré d'importance de l'anomalie ou de l'information manquante.

a) Revue production

L'opérateur de production en charge de la production du lot doit s'assurer d'avoir rempli convenablement et entièrement le dossier de lot. Il doit vérifier le respect des bonnes pratiques documentaires. Il doit vérifier aussi que le dossier de lot est complet et réconcilier tous les documents annexes.

b) Revue assurance qualité opérationnelle

Cette revue sera objective tout au moins en partie car la personne en charge de la revue assurance qualité opérationnelle n'aura pas été présente lors de la production sauf en cas d'évènement indésirable nécessitant sa présence ou d'autres activités telles que des audits réguliers d'observation. L'aspect opérationnel reste important, la personne en charge de cette revue a une connaissance approfondie du procédé de fabrication et de la documentation de référence comme les procédures et instructions. Elle peut être amenée à vérifier la conformité de prélèvements effectués lors de la production par le service contrôle qualité.

c) Revue service libération

C'est la dernière étape de revue du dossier de lot. Elle doit permettre de compiler tous les événements et évaluer le risque de libérer le produit sur le marché et s'assurer que le médicament répond aux critères de sécurité, de qualité et d'efficacité. A la suite de cette analyse, une décision est prise sous délégation ou directement par la Personne Qualifiée.

3. Exploitation lors de l'investigation des déviations

Une déviation correspond à un écart par rapport aux standards établis ou toute non-conformité qui aurait le potentiel d'impacter le matériel ou le produit en terme de sécurité, qualité, identité, efficacité et pureté ou d'affecter la conformité réglementaire. Une fois identifiée, la déviation doit être évaluée. Ensuite, les événements non planifiés ayant conduit à cette déviation doivent être examinés afin de déterminer la cause racine et l'impact sur le produit.

Lors de l'investigation, il est nécessaire d'avoir les informations factuelles directement auprès des personnes qui ont été de près ou de loin témoins de cet événement. Les données disponibles, factuelles et théoriques ne faisant pas l'objet d'une contestation se trouvent dans le dossier de lot qui est donc une référence. Finalement, grâce aux témoignages et aux données du dossier de lot, l'investigation va pouvoir être menée pour identifier la cause racine. Des actions sont prises pour éliminer les risques immédiats et les actions de remédiation, correctives et préventives, sont identifiées et implémentées.

L'action immédiate sera prise aussi vite que possible pour éviter que l'évènement ne se propage afin de garder le contrôle du produit ou de l'équipement affecté. L'action curative aussi appelée de remédiation permettra d'éliminer les effets immédiats de la non-conformité. L'action corrective consiste à éliminer la cause d'une non-conformité ou d'une anomalie indésirable qui a été détectée et d'en empêcher la récurrence. L'action préventive consiste à éliminer la cause d'une non-conformité ou d'une anomalie indésirable qui a été détectée et d'en empêcher l'occurrence.

Enfin une analyse d'impact produit pourra être renseignée sur base de l'investigation réalisée et de la cause racine déterminée.

Ainsi, il est fréquent que les personnes responsables traitant les déviations soient amenées à consulter le dossier de lot.

4. Exploitation via un processus d'amélioration continue

L'amélioration continue fait partie intégrante du système qualité pharmaceutique décrit dans la partie des BPF dont la mise en application est obligatoire. Le respect de la ligne directrice ICH Q10 se situant en dehors de la portée des BPF est facultatif.

Le modèle de l'ICH Q10 vise trois objectifs principaux (35) :

- Assurer la réalisation du produit

Concevoir, installer et maintenir un système permettant d'assurer la mise à disposition de produits de qualité afin de satisfaire les patients, les professionnels de santé, les autorités réglementaires.

- Etablir et maintenir une phase de maîtrise

Développer et utiliser des systèmes permettant de surveiller et de contrôler le niveau de performance du procédé et de la qualité des produits, assurant une maîtrise des processus à travers la gestion du risque.

- Faciliter l'amélioration continue

Identifier les points d'amélioration sur le procédé et la qualité du produit tout au long de son cycle de vie allant du développement pharmaceutique, en passant par le transfert technologique et la fabrication commerciale jusqu'à l'arrêt du produit.

L'ICH Q10 identifie quatre éléments favorisant la mise en place d'une amélioration continue tout au long du cycle de vie.

a) Un système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit

Il utilise la gestion des risques qualité afin de déterminer des paramètres et attributs liés à la substance active et aux excipients, aux installations et aux conditions opératoires des équipements, aux contrôles en cours de production, aux spécifications du produit fini, aux méthodes et aux fréquences de contrôle et de surveillance. Ces paramètres et attributs seraient utiles pour identifier les sources de variation susceptibles d'affecter la performance du procédé et la qualité du produit. Ainsi les axes d'amélioration continue pourraient être identifiés. Le dossier de lot permet la récolte des données.

L'analyse de l'ensemble des retours faits sur la qualité des produits à travers les réclamations, les non-conformités, les rappels, les déviations et les écarts d'audit et d'inspection, va permettre de mettre des priorités sur les différents axes d'amélioration continue (36).

b) Un système d'actions préventives et correctrices

Ce système est connu sous le nom de CAPA. Il est issu des investigations sur les réclamations, les non-conformités, les rappels, les déviations, les écarts d'audit et d'inspection et les tendances constatées par le système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit. La connaissance du dossier de lot et de ses données est utile dans ce système afin de traiter la récurrence des déviations et de réduire les risques identifiés. Une cause et un objectif doivent être identifiés pour structurer les différentes actions. Le niveau d'implication et de ressources doit être proportionnel au risque associé.

Lorsque plusieurs actions doivent être mises en place, l'identification des différents responsables est essentielle. Le temps nécessaire à la mise en place des actions est estimé. L'efficacité des actions implémentées doit être évaluée pour vérifier si le risque et sa récurrence sont supprimés (37).

c) Un système de gestion des changements

Les changements se nourrissent principalement de l'innovation, de l'amélioration continue, des CAPA et des résultats obtenus par la surveillance de la performance du procédé et de la qualité produit. La gestion des changements est plus contraignante que celle des CAPA. Ainsi une évaluation de son impact sur différents éléments comme la sécurité du patient, la qualité de la matière ou du produit, la conformité aux exigences des systèmes qualité et la conformité réglementaire doit être effectuée. Celle-ci sera réalisée par des personnes référentes, en fonction du type de changement, selon des risques associés et identifiés. L'impact réglementaire doit être pris en compte pour identifier la nécessité ou non d'un dépôt de variation d'AMM (38).

d) Une revue de direction sur la performance du procédé et la qualité du produit

La revue de direction doit permettre d'assurer et de maîtriser la performance du procédé et la qualité du produit tout au long du cycle de vie. Ce système doit inclure :

- Les résultats des inspections réglementaires, des audits et de toute autre évaluation ainsi que les engagements pris auprès des autorités.
- Les revues de qualité des produits. Cela intègre la revue des matières premières et articles de conditionnement, la revue des contrôles en cours de fabrication critiques, de paramètres et des résultats des contrôles des produits finis. Mais aussi, la revue de tous les lots non conformes aux spécifications associées aux investigations, la revue de toutes les déviations significatives et leurs investigations ainsi que l'efficacité des CAPA. Sont aussi présents la revue des variations d'AMM, des réclamations. Le dossier de lot peut aussi être un outil pour identifier et récolter ces différentes données.
- Toutes les actions effectuées par rapport aux précédentes revues de direction.

Les améliorations à apporter sur les procédés de fabrication, sur les produits, pourront ainsi être identifiées ainsi que la nécessité de formations et de ressources qu'elles soient matérielles ou humaines (39).

5. Gestion et diffusion du dossier de lot

Le flux documentaire, au sein d'un site de production, est très important. Afin d'éviter des impressions ou réimpressions non réglementaires, il est nécessaire de désigner des responsables. Le flux documentaire peut faire l'objet d'une procédure, l'acheminement de ces documents sera ainsi sécurisé. La mise en circulation de documents périmés ou du même document en 2 exemplaires sera ainsi évitée.

6. Archivage des documents

a) Archives-vives (Provisoires)

Ce sont des documents à conserver pendant une certaine période. C'est le cas du dossier de lot. Il doit être archivé au moins un an après la date de péremption du lot correspondant, ou au moins cinq ans après la libération du lot par la personne qualifiée. C'est le délai le plus long qui s'applique.

Les dossiers de lot des médicaments expérimentaux doivent être archivés au minimum cinq ans après l'achèvement ou l'interruption formelle du dernier essai clinique durant lequel le lot a été utilisé (40).

b) Archives-mortes (Définitives)

Elles concernent des documents qui doivent être conservés durant une durée indéfinie, des documents contenant des données essentielles en lien avec le dossier d'AMM, par exemple des enregistrements ou des données brutes de validation ou de stabilité. L'entreprise peut décider stratégiquement de conserver des anciennes données qui permettraient de constituer l'historique de l'évolution d'un procédé de fabrication.

Que les documents soient informatisés ou non, ils doivent être archivés selon la même durée (41).

c) Conditions d'archivage

Il est indispensable de disposer de locaux adaptés et de rassembler les documents avec un système procéduré et organisé. La consultation des documents doit être très réglementée, une personne responsable doit être nommée. Pour assurer la

conservation, il est préconisé d'utiliser une encre non labile (attention aux imprimantes thermiques) si possible bleue pour reconnaître plus facilement les originaux.

D. Composition requise par les BPF

Ici nous détaillerons les requis des BPF d'un dossier de lot. Pour répondre aux exigences des BPF nous utiliserons l'outil QQQQCCP afin d'illustrer l'importance de chacune des caractéristiques requises dans le dossier de lot (Tableau 2) .

Tableau 2 : Questions et finalité du QQQQCCP (42)

QQQQCCP	Description	Questions à se poser	Cibles
Quoi ?	Description de la problématique, de la tâche, de l'activité	De quoi s'agit-il ? Que s'est-il passé ? Qu'observe-t-on ?	Objet, action, procédés, phase, opération, machine...
Qui ?	Description des personnes concernées, des parties prenantes, des intervenants	Qui est concerné ? Qui a détecté le problème ?	Personnel, clients, fournisseurs...
Où ?	Description des lieux	Où cela s'est-il produit ? Où cela se passe-t-il ? Sur quel poste ? Quelle machine ?	Lieux, atelier, poste, machines...
Quand ?	Description du moment, de la durée, de la fréquence	Quel moment ? Combien de fois pas cycle ? Depuis quand ?	Mois, jour, heure, durée, fréquence, planning, délais...
Comment ?	Description des méthodes, des modes opératoires, des manières	De quelle manière ? Dans quelles circonstances ?	Moyens, fournitures, procédures, mode opératoire...
Combien ?	Description des moyens, du matériel, des équipements	Quel coût ? Quels moyens ? Quelles ressources ?	Budget, pertes, nombre de ressources...
Pourquoi ?	Description des raisons, des causes, des objectifs	Dans quel but ? Quelle finalité ?	Action correctives, préventives, former, atteindre les objectifs...

1. Dossier de lot d'un produit intermédiaire ou fini

a) Dossier de fabrication de lot

Le dossier de fabrication de lot peut être très différent d'une forme galénique à l'autre contrairement à celui de conditionnement. En effet, les processus de fabrication peuvent impliquer des contraintes très différentes d'une forme galénique à l'autre. Par exemple un produit stérile pour injection va nécessiter une surveillance accrue

de l'environnement dans lequel il est fabriqué en comparaison à une forme sèche administrée par voie orale. La partie I des BPF est générale et s'applique à toutes les formes galéniques. Il existe plusieurs annexes décrivant certaines particularités complétant la partie I comme l'annexe I décrivant les exigences pour les médicaments stériles.

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

« a) le nom et le numéro de lot du produit ; »

Il paraît normal d'indiquer sur chaque page du dossier de lot le nom du médicament fabriqué ainsi que son numéro de lot. Ceux-ci sont souvent indiqués dans l'en-tête ou le pied de page ou encore sous forme de liseré. Cela évite les erreurs de document.

Ainsi nous répondons à la question QUOI.

« b) les dates et heures de début, de chaque étape intermédiaire importante et de la fin de la production ; »

Pour tracer chaque étape de production, il est important d'indiquer la date et l'heure de début. Ces informations peuvent notamment être utiles lors d'investigations et permettent de relier ces étapes renseignées en temps réel avec des enregistrements en provenance d'équipements.

Ainsi nous répondons à la question QUAND.

« c) les initiales de(s) l'opérateur(s) réalisant les étapes critiques de la fabrication et, le cas échéant, de toute personne ayant vérifié ces opérations ; »

Il est important d'identifier la personne réalisant l'étape. Celle-ci doit être formée et engage sa responsabilité. Un récapitulatif des différentes personnes qui sont intervenues durant la production est présent dans le dossier de lot. La personne réalisant l'étape appose ses initiales afin de certifier que celle-ci a bien été exécutée selon les instructions et procédures. Il est indiqué dans les BPF que cela concerne les étapes critiques. Cette notion de criticité doit être évaluée afin de compléter judicieusement et non systématiquement les dossiers, ce qui pourrait devenir un frein à leurs renseignements. En effet, la transcription des données ne doit pas nuire à la concentration de l'opérateur de production pour la réalisation elle-même, même si cette transcription permet de garantir la traçabilité. Les étapes critiques ont été

évaluées par analyse de risque, elles peuvent modifier la qualité du produit. Par exemple la simple pesée d'une matière doit être retranscrite dans le dossier lot pour confirmer la quantité demandé. Si la quantité de cette matière est en dehors des limites acceptables, ce produit apparait non conforme.

Ainsi nous répondons à la question QUI.

« d) le numéro de lot et/ou le numéro d'analyse, les quantités de chaque matière première réellement pesée (y compris le numéro de lot et la quantité de tout produit récupéré ou retraité qui a été ajouté) ; »

La production est divisée en plusieurs étapes. Des intermédiaires de fabrication peuvent être produits. Il faut tracer toutes les informations les concernant, à savoir leur dénomination, leur numéro de lot, leur quantité et leur numéro d'analyse. Il est indispensable de pouvoir identifier le lot de matière première utilisée dans un lot de produit fini. En cas de rappel de lot, cette exigence est obligatoire.

Ainsi nous répondons aux questions QUOI et COMBIEN.

« e) toute opération de fabrication ou tout événement d'importance et les principaux équipements utilisés ; »

Il est aussi important de tracer les équipements utilisés pour telle ou telle étape. Le procédé doit être validé avec l'équipement préalablement qualifié. Chaque opération doit être renseignée de manière cohérente. Certains dossiers de lot construits à partir d'instructions de fabrication ou de protocoles nécessitent l'apposition de visas. Le dossier de lot doit pouvoir être analysé sans difficulté. Ceci implique qu'il soit clair et qu'il ne soit pas trop dense.

C'est pourquoi il est important d'évaluer le bien-fondé des différentes informations contenues dans le dossier nécessaires aux opérateurs de production, et que les informations indispensables à tracer soient décrites. Le dossier de lot doit être un document dans lequel les informations réglementairement importantes sont tracées. Les informations concernant la méthodologie sur les actions du procédé de fabrication doivent, quant à elles, être regroupées dans les instructions. Cependant, le plus souvent les opérateurs de production souhaitent que le dossier de lot contienne malgré tous ces deux types d'informations. Il faut trouver un équilibre en prenant en considération les différents utilisateurs du dossier de lot.

Ainsi nous répondons aux questions QUOI, AVEC QUOI et COMMENT.

« f) un relevé des contrôles en cours de fabrication, les initiales de(s) la personne(s) les ayant réalisés et les résultats obtenus ; »

De même que pour toutes étapes critiques, la personne ayant réalisé les contrôles en cours de production devra être identifiée et devra indiquer le résultat de ces contrôles. Voici quelques exemples de contrôles en cours de production : le contrôle du pH, la néphélométrie, l'osmolarité, la dureté, la masse moyenne, la teneur moyenne...

Ainsi nous répondons à la question QUOI, COMBIEN et QUI.

« g) le rendement obtenu à différentes étapes intermédiaires clé de la fabrication ; »

Le rendement permet de vérifier qu'il n'y ait pas de dérive du procédé de fabrication et que celui-ci est maîtrisé. Ce rendement peut être un indicateur pour l'amélioration du procédé de fabrication.

Ainsi nous répondons à la question COMBIEN.

« h) des notes détaillées portant sur tout problème particulier, même de détail et une autorisation signée pour chaque déviation à la formule et aux instructions de fabrication ; »

Cette partie concerne le renseignement des événements qualités. S'il y a lieu et en fonction de la gravité ou de l'impact, une déviation sera ouverte afin d'investiguer plus particulièrement sur sa cause racine et son impact. Le but est d'identifier la problématique pour l'éliminer à l'avenir. Ainsi intervient la notion de CAPA, c'est-à-dire les actions correctives et préventives. Tout d'abord, les actions réalisées immédiatement permettront d'éviter la propagation de l'évènement. Cela peut être arrêter la production, isoler ce qui peut être impacté et donc protéger ce qui peut l'être, ou encore communiquer auprès de la hiérarchie afin d'analyser la problématique et prendre une décision. Ensuite, il y a les actions curatives ou de remédiations. Elles vont permettre de trouver une solution provisoire pour le lot en cours et ainsi pouvoir le terminer. Puis nous aurons les actions correctives et enfin les actions préventives afin d'anticiper et de minimiser les risques que cela se reproduise.

Ainsi nous répondons à la question POURQUOI.

« i) l'approbation par la personne responsable des opérations de fabrication » (43)

b) Dossier de conditionnement du lot

Les BPF distinguent le dossier de lot de fabrication de celui du conditionnement. Le conditionnement est une étape dont le processus est peu différent d'une forme galénique à l'autre.

Selon les BPF, « **4.21.** un dossier de conditionnement du lot doit être constitué pour chaque lot ou partie de lot conditionné. Il doit se baser sur les éléments correspondants des instructions de conditionnement. Il doit contenir les informations suivantes : »

« a) le nom et le numéro de lot du produit ; »

Comme pour le dossier de fabrication de lot, il est important d'avoir le nom et le numéro de lot du produit conditionné sur chaque page du dossier de lot. Il peut se retrouver dans l'en-tête ou le pied de page ou sous forme de liseré. Ceci permet notamment d'éviter les mélanges de documents.

Ainsi nous répondons à la question QUOI.

« b) les dates et heures des opérations de conditionnement ; »

De même, la date et l'heure des opérations de conditionnement sont importantes pour la traçabilité.

Ainsi nous répondons à la question QUAND.

« c) l'identification (initiales) de(s) l'opérateur(s) réalisant les étapes critiques du conditionnement et, le cas échéant, le nom de toute personne ayant vérifié ces opérations ; »

Chaque personne intervenant sur chacune des étapes doit s'identifier, que ce soit des étapes critiques ou des vérifications de ces opérations. Ainsi ces personnes engagent leur responsabilité en ayant au préalable vérifié la mise à jour de leur formation et habilitation pour ces différentes étapes.

Ainsi nous répondons à la question QUI.

« d) les enregistrements des vérifications portant sur l'identité et la conformité aux instructions de conditionnement, y compris les résultats des contrôles en cours de conditionnement ; »

Par exemple, la présence des notices ou des éléments à conditionner est vérifiée grâce à des capteurs très performants capables de supporter de très hautes cadences. Cette vérification fait l'objet d'enregistrements. La sérialisation, permettant de déterminer un numéro à l'aide d'une combinaison de lettres et de chiffres par boîte, assure la sécurisation vis-à-vis de la contrefaçon.

Ainsi nous répondons à la question QUOI, COMMENT et COMBIEN.

« e) les informations sur les opérations de conditionnement réalisées, y compris les références aux équipements et aux lignes de conditionnement utilisées ; »

Il est important d'identifier les machines et les actions réalisées lors des différentes étapes de conditionnement. Ainsi l'équipement doit être qualifié pour répondre aux exigences du procédé de conditionnement. Le procédé est lui-même validé pour assurer la reproductibilité et la répétabilité. Des maintenances préventives et régulières participent à garantir la maîtrise du procédé de conditionnement.

Ainsi nous répondons à la question AVEC QUOI et COMMENT.

« f) si possible, des échantillons des articles de conditionnement imprimés, y compris les modèles des codes de lot, des dates de péremption et de toute surimpression ; »

Un échantillonnage est réalisé afin de vérifier la présence de tous les éléments sur le conditionnement. Dans les BPF figure l'annexe 8 « l'échantillonnage des matières premières et des articles de conditionnement ». Cet échantillonnage suit couramment les *Military Standard* repris dans les normes ISO. Les niveaux de qualité acceptable (NQA ou AQL) sont définis, ils déterminent la fréquence d'échantillonnage en fonction de la taille du lot.

Des abaques existent en fonction du niveau d'exigence et de la taille du lot. Chaque échantillon prélevé doit faire l'objet d'une vérification de toutes les mentions variables et la présence de tous les éléments du conditionnement. Si une dérive est observée, alors il est possible d'intensifier ce contrôle voire d'apporter un réglage machine avec une procédure qui encadre cette intervention pour que cela puisse redémarrer dans les meilleures conditions.

Ainsi nous répondons à la question COMMENT et COMBIEN.

« g) des notes détaillées portant sur tout problème particulier ou évènement inhabituel, avec une autorisation signée pour chaque déviation aux instructions de conditionnement ; »

Comme pour le dossier de fabrication de lot, un suivi des déviations doit être opéré afin de garantir le niveau de qualité défini. La gestion des CAPA à la suite de déviations permet d'améliorer le processus de conditionnement. Une déviation qui a une incidence sur le produit ou concerne une spécification décrite dans le dossier d'AMM doit faire l'objet d'une attention particulière. Une analyse plus poussée permet de vérifier l'absence d'impact sur la qualité du produit, appelé changement planifié ou *change control*. S'il y a un impact réglementaire en rapport avec le dossier d'AMM, une variation doit être rédigée et soumise aux autorités de santé pour valider ce changement. La difficulté croît depuis le CAPA avec les changements planifiés, puis avec le dépôt d'une variation.

Ainsi nous répondons à la question POURQUOI.

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

Des équipements permettent de comptabiliser, imprimer, vérifier la présence des mentions variables telles que la date de péremption. La réconciliation permet aussi de vérifier les quantités utilisées pour avoir un suivi des stocks.

Ainsi nous répondons à la question COMBIEN.

« i) l'approbation par la personne responsable des opérations de conditionnement » (44).

c) Contrôle qualité

« 6.17. Les contrôles effectués doivent être enregistrés et les enregistrements comprendre au moins les données suivantes : »

« i. le nom de la matière première ou du produit fini et, le cas échéant, son dosage ; »

Chaque échantillon doit être soigneusement étiqueté afin de pouvoir associer les résultats au dossier concerné dans le but de valider la conformité du médicament. S'il existe plusieurs dosages, il est important de le préciser car le résultat attendu peut varier. La qualité escomptée est confirmée par ces résultats.

Ainsi nous répondons à la question QUOI.

« ii. le numéro de lot et, le cas échéant, le nom du fabricant et/ou du fournisseur ; »

Le numéro de lot doit aussi apparaître pour différencier ces résultats d'autres médicaments semblables mais fabriqués à différentes périodes.

« iii. les références aux spécifications correspondantes et aux procédures de contrôle ; »

Les résultats obtenus doivent pouvoir être comparés avec ceux décrits dans les spécifications contenues dans le dossier d'AMM. La technique analytique utilisée doit être indiquée. C'est un requis réglementaire. Les spécificités font référence à la méthode utilisée et aux limites acceptables. La conformité aux spécifications signifie que la matière, lorsqu'elle est contrôlée conformément aux méthodes analytiques répertoriées, est conforme aux critères d'acceptation renseignés.

Ainsi nous répondons à la question COMMENT et COMBIEN.

« iv. les résultats des analyses, y compris les observations et les calculs ainsi que les références à tout certificat d'analyse ; »

Ces résultats sont tracés dans le but de valider la qualité du médicament. Parfois les résultats nécessitent d'effectuer des calculs. Ceux-ci doivent apparaître afin de tracer la méthodologie utilisée en cas de problème à posteriori comme une déviation ou une réclamation. De même toutes les observations constatées et la référence à tout certificat d'analyse doivent être renseignées.

Ainsi nous répondons à la question POURQUOI et COMBIEN.

« v. les dates des contrôles ; »

Comme le nom et le numéro de lot, la date des contrôles est un élément essentiel pour la traçabilité. Elle permet de corréliser l'état de l'équipement ayant servi à l'analyse d'un contrôle faisant l'objet d'une investigation.

Ainsi nous répondons à la question QUAND.

« vi. les initiales des opérateurs ; »

« vii. les initiales des personnes qui ont vérifié les analyses et les calculs, le cas échéant ; »

Il faut identifier les personnes qui sont intervenues au cours des différentes étapes d'analyse. De par leurs signatures, elles engagent leur responsabilité. Il en est de

même pour les personnes qui vérifient ou confirment le résultat obtenu par les premières personnes (double vérification ou contrôle 4 yeux).

Ainsi nous répondons à la question QUI.

« viii. une décision claire d'acceptation ou de refus (ou toute autre décision sur le statut du produit), la date et la signature du responsable désigné ; »

Cet élément est indispensable pour la libération des lots.

« ix. la référence au matériel utilisé. »

Tous les équipements et matériels utilisés comme un spectromètre de masse, une micro-pipette ou une balance, doivent être référencés et assurer leur traçabilité. Ces matériels doivent être sous l'état « conforme à l'utilisation », justifiant qu'ils sont qualifiés et étalonnés (45).

2. Dossier de lot concernant les substances actives

Dans cette partie nous aborderons les « Bonnes Pratiques de Fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments » et plus précisément les requis pour les dossiers de lot. C'est la partie II des BPF qui traite de ce sujet, elle-même issue du guide ICH Q7a élaboré par la Conférence Internationale d'Harmonisation.

Ces bonnes pratiques s'appliquent pour la fabrication des substances actives, entrant dans la composition de médicament à usage humain et vétérinaire. Concernant les substances actives stériles elles s'appliquent jusqu'à l'étape précédant la stérilisation, à partir de laquelle la partie I, l'annexe 1, la note explicative sur la stérilisation doivent être mise en œuvre.

Une substance active ou principe actif est défini comme « Toute substance ou mélange de substances destinés à être utilisés pour la fabrication d'un médicament et qui, lorsqu'ils sont utilisés dans la production d'un médicament, devient un principe actif du médicament. De telles substances sont destinées à fournir une activité pharmacologique ou un autre effet direct pour le diagnostic, la guérison, le traitement, l'atténuation ou la prévention des maladies, ou à produire un effet sur la structure et la fonction du corps » (46).

Un intermédiaire est défini comme « Matière produite pendant les étapes de production d'une substance active qui subira des modifications moléculaires

supplémentaires ou des purifications avant de devenir une substance active. Les intermédiaires peuvent ou non être isolés. (Note : ces bonnes pratiques concernent uniquement les intermédiaires produits après le point défini par la société comme étant celui à partir duquel débute la production de la substance active) »(29).

a) Dossier maître

« **6.40.** Afin d'assurer l'uniformité d'un lot à l'autre, des instructions pour chaque intermédiaire et substance active doivent être préparées sur un document maître, datées et signées par une personne et vérifiées, datées et signées de manière indépendante par une personne de l'unité qualité »

Il doit comprendre le nom de l'intermédiaire ou de la substance active fabriqués et un code référence pour identifier le document. Il liste les matières premières et intermédiaires ainsi que leurs quantités précises. Doivent apparaître le lieu de production et les équipements utilisés. Les instructions détaillées de production doivent être bien précisées. Enfin il doit contenir les instructions de stockage.

D'une certaine manière ce document représente la recette avec toutes les précisions indispensables à la réalisation de la substance active contenant les informations nécessaires à la traçabilité de chacun des intermédiaires comme les numéros de lot (47).

b) Dossier de production de lot

« **6.50.** Des dossiers de production de lot doivent être préparés pour chaque intermédiaire et substance active, et inclure une information complète relative à la production et au contrôle de chaque lot. Le dossier de production de lot doit être vérifié avant son émission, afin de s'assurer qu'il s'agit de la version correcte et d'une reproduction fidèle et lisible des instructions appropriées du dossier maître de production. Lorsque le dossier de production de lot est préparé à partir d'un document différent du dossier maître, ce document doit inclure une référence au dossier maître de production en cours.

6.51. Ces enregistrements doivent être numérotés avec un numéro de lot ou d'identification unique, datés et signés lors de leur émission. Pour les productions en continu, le code du produit avec les dates et les horaires de production, peut servir comme identifiant unique jusqu'à l'attribution d'un numéro de lot final.

6.52. L'enregistrement de la réalisation complète de chaque étape significative dans les dossiers de lot (dossiers de production et de contrôle de lot) doit inclure :

- les dates, et le cas échéant, les horaires ; »

La traçabilité de la date et l'heure est indispensable pour la réalisation de chaque étape significative dans la fabrication d'une substance active. Elle l'est d'autant plus lorsque la durée d'étapes est requise.

Ainsi nous répondons à la question QUAND.

« - l'identité des principaux équipements utilisés (par exemple, les réacteurs, les sécheurs, les broyeurs, etc.) ; »

Chaque équipement est défini par son action dans le procédé de fabrication et dispose d'un statut conforme, c'est-à-dire qu'il est étalonné et qualifié.

Ainsi nous répondons à la question AVEC QUOI et COMMENT.

« - l'identification spécifique de chaque lot, comprenant les poids, les mesures et les numéros de lot des matières premières, des intermédiaires, ou de toute matière retraitée utilisée lors de la fabrication ; »

Chaque matière première, intermédiaire ou matière retraitée utilisée doit être documentée dans le dossier à l'aide de son numéro de lot toujours pour la traçabilité. De même, la quantité utilisée et les pesées doivent apparaître afin de confirmer le respect de la formule de fabrication contenue dans le dossier maître.

« - les valeurs réelles enregistrées pour les paramètres critiques du procédé ; »

Les paramètres critiques doivent être enregistrés à l'aide d'un équipement pouvant fournir une valeur réelle. Cela peut être un ticket de pesée d'une matière. La notion de criticité a été préalablement évaluée. Un risque de non-conformité peut apparaître en cas de mauvaise identification ou de documentation insuffisante des paramètres critiques.

« - tout échantillonnage effectué ; »

Les échantillonnages sont utilisés pour effectuer différents types d'analyses, souvent dans le secteur du contrôle qualité, afin de confirmer la concentration, la stérilité ou la qualité même de la substance active. Ces analyses sont bien souvent destructrices. Une partie des échantillons est conservée pour effectuer des analyses

complémentaires si nécessaire. Celles-ci peuvent être demandées lorsqu'une dérive apparaît dans la qualité de la substance active ou du produit fini.

Ainsi nous répondons à la question COMMENT et COMBIEN.

« - les signatures des personnes qui réalisent et supervisent directement ou vérifient chaque étape critique du procédé ; »

De cette manière ces personnes formées et habilitées engagent leur responsabilité.

Ainsi nous répondons à la question QUI.

« - les résultats des contrôles en cours de procédé et des contrôles de laboratoire ; »

Les résultats des contrôles en cours de production sont principalement utilisés pour observer s'il y a une dérive dans la limite acceptable des spécifications lors du procédé de fabrication. Si c'est le cas, la dérive pourra être corrigée. Ainsi la qualité attendue de la substance active est maintenue. Ces contrôles sont simples à réaliser et souvent rapides afin que les opérateurs et techniciens puissent les réaliser sans difficulté dans leurs tâches routinières.

Certains résultats de contrôles de laboratoire peuvent être plus longs à obtenir car ils nécessitent un matériel particulier non présent en production et un personnel spécifiquement formé.

Ces deux types de résultats sont indispensables pour valider la qualité de la substance active.

Ainsi nous répondons à la question QUOI et COMBIEN.

« - les rendements réels obtenus aux étapes ou aux moments appropriés ; »

Un rendement est un rapport permettant de juger l'efficacité d'un processus ou d'une synthèse. Les rendements permettent de constater qu'il n'y a pas eu de dérive du procédé de fabrication et qu'il reste sous contrôle. Il peut être aussi un outil d'amélioration.

Ainsi nous répondons à la question COMBIEN.

« - la description des articles de conditionnement et d'étiquetage des intermédiaires et des substances actives ; »

Une interaction peut prendre naissance entre certaines substances actives ou intermédiaires et le contenant. Celle-ci peut avoir une incidence sur la qualité de la

substance active. C'est pourquoi le choix et la description du conditionnement est important. De même, il faut décrire les différentes informations qui doivent apparaître sur l'étiquetage pour identifier le produit, sa date de fabrication, son numéro de lot ...

Ainsi nous répondons à la question QUOI et COMMENT.

« - une étiquette représentative de la substance active ou de l'intermédiaire s'il est commercialisé ; »

L'étiquetage de chacun des produits est indispensable afin de définir sa dénomination, son nom, sa date de production, son numéro de lot, sa date de péremption...

Ainsi nous répondons à la question QUOI.

« - tout écart constaté, son évaluation, l'enquête menée (lorsque cela est approprié) ou la référence à cette enquête si elle est conservée séparément ; »

Comme pour les dossiers de lot de produit fini et de conditionnement, les écarts doivent être investigués et évalués. En fonction de la cause racine et l'impact sur la qualité de la substance active ou intermédiaire, des actions immédiates, de remédiations, correctives et préventives seront prises. Il faudra tenir compte des exigences renseignées dans le dossier d'AMM concernant la section 3.2.S « Substance active ». Le fabricant devra respecter scrupuleusement cette partie et bien évaluer le risque. De plus ces informations pourront être analysées en cas de réclamation client.

« - les résultats des contrôles de libération. »

Ils figurent dans le dossier de lot et participent à la prise de décision finale de la conformité de la substance active ou de l'intermédiaire (48).

E. Construction du dossier de lot

Après avoir développé les différents requis réglementaires et l'utilisation du dossier de lot, nous allons aborder les paramètres qui entrent en jeu dans sa construction.

1. Conception du dossier de lot

Lors de sa conception, il paraît souhaitable que les instructions et les enregistrements soient sur le même support. Cependant, si le processus est complexe, le dossier de lot sera très détaillé et de volume important. Ceci peut

potentiellement nuire à une correcte compilation des données et à sa revue. En effet, la présence importante de données brutes à renseigner, de visas et de *check* de conformité peut avoir :

- Un impact sur la justesse de ces renseignements. En effet, un opérateur de production peut machinalement cocher les cases sans avoir fait les vérifications nécessaires. Il peut aussi oublier de compléter certaines rubriques alors que l'action a été réalisée. Ceci peut entraîner l'ouverture d'une déviation lors de la revue qualité.
- Un impact sur la qualité propre du produit. L'opérateur pourrait, en raison de la complexité à renseigner le dossier de lot, perdre son attention sur la fabrication du produit lui-même.
- Un impact sur la revue du dossier de lot, qu'elle soit réalisée par la production ou par la qualité. En effet, les points clés à vérifier peuvent ne pas être identifiés en raison de la densité du document.

Ainsi, il est important d'avoir un équilibre entre un dossier de lot avec des étapes du processus suffisamment détaillées et un dossier de lot permettant une lecture et une analyse sans difficultés. C'est pourquoi, il va falloir développer conjointement les instructions qui détaillent la manière dont les étapes de fabrication doivent être réalisées et les données que l'on doit enregistrer dans le dossier de lot. Le dossier de lot doit être facile à exploiter par les utilisateurs qui sont divers. L'opérateur de production le renseigne et le revoit. Ensuite il est complété par le contrôle qualité et revu par le service qualité. Finalement les utilisateurs du dossier de lot peuvent être différenciés entre ceux qui le complètent et ceux qui le revoient.

Ainsi, naturellement, celui qui le renseigne préférera disposer d'un dossier de lot complet et détaillé, reprenant chaque étape et chaque action à réaliser comme un protocole ou une instruction détaillée. En revanche, ceux qui sont en charge de le contrôler vont préférer un dossier de lot épuré avec seulement les données à vérifier.

2. Cohérence de la documentation avec le cycle de vie du médicament

Le dossier de lot dont ont été décrits les intérêts et les utilisateurs, est le résultat documentaire du processus de développement, de production du médicament. Le texte ICH Q8 insiste sur l'identification, sur le développement pharmaceutique des

attributs qualités critiques qui doivent aussi faire l'objet de spécifications, des paramètres critiques du procédé qui doivent faire l'objet de spécifications et des étapes critiques qui doivent être maîtrisées. Le développement pharmaceutique doit être logique, clair, raisonné basé sur la science. L'approche ICH Q8 est basé sur « une approche systématique du développement qui débute par la définition d'objectifs, met l'accent sur la connaissance du produit et des procédés et base le contrôle qualité sur les connaissances scientifiques et une évaluation qualité du risque » (49).

Que le concept soit utilisé durant le développement ou sur un produit déjà sur le marché, l'étape de détermination du QTPP va représenter le cahier des charges. C'est le « résumé prospectif des caractéristiques qualité d'un produit (médicament) qui sera idéalement réalisé pour assurer la qualité désirée, prenant en compte la sécurité (vis à vis du patient) et l'efficacité du produit » (50). Le développement pharmaceutique comme le développement chimique sont des éléments majeurs pour garantir le niveau adapté de qualité du médicament. Le développement est une partie importante du dossier d'AMM. L'identification et la maîtrise des paramètres et des étapes critiques nécessitent une analyse de risque. L'ensemble des documents, le CTD *Common Technical Document* pour le dossier d'AMM, les BPF, les lignes directrices ICH et les notes explicatives européennes doit être cohérent.

Les principes de gestion du risque qualité ont été introduits dans le chapitre 1 du guide des BPF gestion de la qualité en février 2008. Le document ICH Q9 sur la gestion du risque qualité a été adopté en 2005. Le texte a été inclus dans le guide des BPF en tant que ligne directrice 20 en mars 2008. Depuis la création de la partie III du guide des BPF, il est publié dans cette partie.

Le risque se définit comme « la combinaison de la probabilité d'apparition d'un dommage et de sa gravité.(51) » Le procédé de gestion de risque qualité (figure 3) comprend trois principales étapes. Il faut tout d'abord apprécier le risque, ce qui nécessite son identification puis son analyse et enfin son évaluation. Il faut ensuite maîtriser le risque par sa réduction et son acceptation. La communication du risque et la revue du risque sont les étapes suivantes. La gestion du risque qualité s'appuie sur une approche scientifique et pratique de la prise de décision. Différentes méthodologies de gestion du risque peuvent servir d'outils AMDEC, HACCP... Ainsi la combinaison de l'ICH Q8 et Q9 constitue une aide à la construction du dossier de lot.

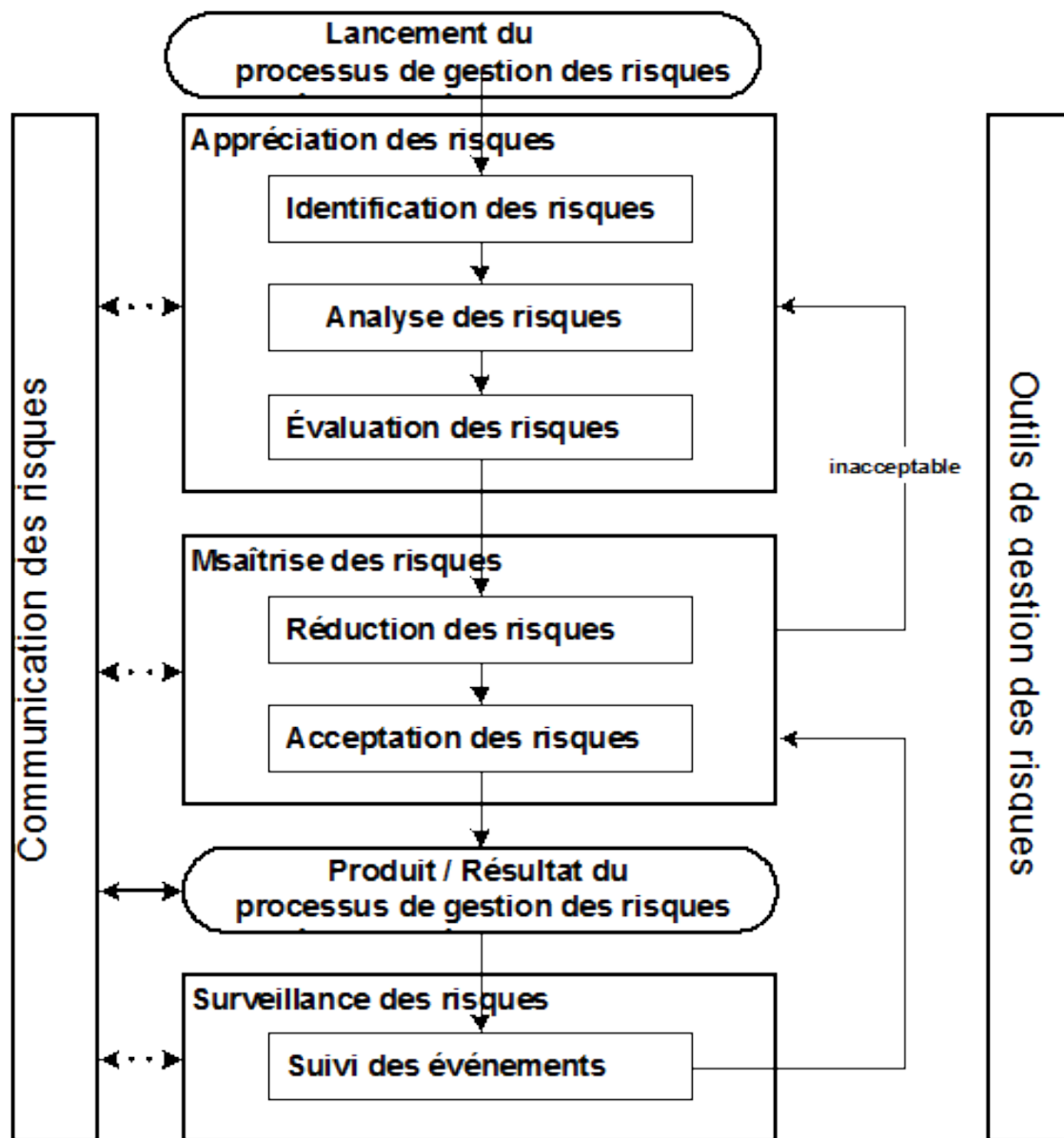


Figure 3 : Aperçu d'un procédé de gestion du risque qualité classique (52)

3. Criticité

Dans tous ces documents l'importance de la criticité est décrite. Peut être considéré comme critique un paramètre qui peut influencer sur la qualité du produit. Les BPF font mention d'«étapes intermédiaires importantes», d'« étapes critiques de la fabrication » (43), d'« étapes critiques du conditionnement » (44) et de « paramètres critiques du procédé » (48), c'est pourquoi il va falloir les identifier.

Dans le glossaire de la partie II des BPF figure une définition de l'adjectif critique : « Décrit une étape de procédé, une condition du procédé, une exigence de contrôle, ou tout autre paramètre ou point pertinents qui doivent être maîtrisés à l'intérieur de critères prédéterminés pour garantir que la substance active est conforme à ses spécifications »(29).

Les spécifications : « Liste de contrôles, de références à des méthodes analytiques et de critères d'acceptation appropriés, qui sont des limites numériques, des fourchettes, ou d'autres critères pour le contrôle décrit. Elle établit un ensemble de critères auxquels une matière doit se conformer pour être considérée comme acceptable pour son utilisation prévue. "La conformité aux spécifications" signifie que la matière, lorsqu'elle est contrôlée conformément aux méthodes analytiques répertoriées est conforme aux critères d'acceptation répertoriés »(17).

« Caractéristique critique ou attribut qualité critique (CQA) : Toute propriété ou caractéristique physique, chimique, biologique ou microbiologique devant être conforme à des limites appropriées, se situer dans un intervalle ou se présenter selon une distribution appropriés, afin de garantir la qualité du médicament souhaitée »(53).

« Paramètre critique du procédé (CPP) : Paramètre du procédé dont la variabilité influe sur un attribut qualité critique et doit, par conséquent, être surveillée ou contrôlée pour s'assurer que le procédé permet d'obtenir la qualité recherchée »(53).

L'identification de la criticité d'une étape n'est pas toujours aisée. Le vocabulaire n'est pas toujours standardisé. Dans la note explicative sur la validation du procédé sont différenciés les procédés standards des procédés non standards.

Le non-respect de ces différents paramètres critiques constitue un écart réglementaire et peut représenter une source de risques potentiels susceptibles d'impacter la qualité du produit final.

Ces différents paramètres seront enregistrés dans le dossier avec d'autres paramètres moins critiques. Certains seront des contrôles en cours de production, d'autres seront réalisés à posteriori via le service Contrôle Qualité, ou encore feront l'objet d'un suivi en temps réel de l'environnement via un monitoring particulière, de pression, de température et d'humidité.

4. Différents types de renseignements et enregistrements

Après avoir abordé les données critiques et requis réglementaires, nous allons pouvoir approfondir la nature des données qui seront renseignées dans le dossier de lot par la production.

a) Données brutes enregistrées

Ce sont les données notées par la production, faisant l'objet d'un enregistrement comme par exemple une pesée. Il est vivement conseillé d'éviter toute retranscription représentant un risque d'erreur ou d'oubli. Il est préférable de coller l'étiquette de pesée directement dans le dossier de lot (annexe 1). Le calcul de rendement nécessite une retranscription. Une heure de début de cycle de nettoyage ou d'autoclavage sera notée mais sera vérifiable grâce à l'enregistrement de l'équipement.

b) Données brutes non retrouvables

Ce sont des données qui, si elles ne sont pas renseignées, sont définitivement perdues. C'est le cas d'une pression de cuve lue sur un manomètre ou un relevé de température dont la sonde ne dispose pas d'enregistrement. Une heure de début de phase qui serait notifiée en même temps qu'une action (annexe 2). La criticité de ces données est en général faible et a dû être évaluée. Il faut différencier les données qui ont un impact sur la qualité du produit des autres. Pour celles-ci, une réflexion peut être initiée sur la nécessité des enregistrements qui impliquent un coût.

c) Conforme / Non Conforme / Non Attribuable

Dans le dossier de lot, ce type de renseignement permet de caractériser un état ou une étape de production comme un filtre, un vide de ligne ou un contrôle visuel avant de démarrer une autre action. Un système de coche ou la rayure des mentions (annexe 2) ou le cerclage de la bonne mention permettent de renseigner le dossier de lot.

Ces renseignements peuvent ne pas tous être judicieusement nécessaires dans le dossier de lot et nuire à sa lisibilité. Ils peuvent correspondre à une liste d'étapes qui seraient cochées une par une. Dans ce cas cela s'apparenterait à un protocole dans lequel chacune des étapes serait décrites comme « allumer la pompe », « brancher la prise » ...Clairement ceci est à proscrire. Il ne faut pas confondre une instruction d'utilisation d'un équipement et une donnée renseignée dans le dossier de lot, même si la mise en marche de l'équipement est indispensable.

d) Simple visa

Le visa permet d'identifier la personne qui a exécuté la tâche mentionnée à côté (annexe 2). Il est utilisé pour valider une action simple ou un regroupement de plusieurs actions concomitantes. Le faire figurer uniquement en fin d'étape pour passer à la suivante serait plus judicieux. L'apposition de ce Visa doit être bien comprise par l'opérateur de production car il engage sa responsabilité dans l'action menée. L'apposition d'un simple visa ne concerne que des actions dont la criticité est modérée.

e) Double visas

L'exigence de la double vérification est en relation avec une certaine criticité de la donnée ou de l'action menée (annexe 2). Elle implique la présence de deux opérateurs de production. Elle peut concerner un contrôle visuel durant la production, assurant que les montages aseptiques d'une cuve sont conformes aux instructions. Elle peut s'appliquer aussi à la vérification d'un calcul d'ajustement, durant la production, effectuée par deux personnes différentes. Ces vérifications doivent être accomplies l'une derrière l'autre sous peine d'empêcher la poursuite de la production.

L'apposition de ces doubles visas peut se faire successivement ou de manière différée. Comme dans le cas d'une revue et d'une préparation de dossier lorsque les données sont consignées.

5. La forme du dossier de lot

Il est primordial de respecter la chronologie des différentes opérations pour éviter à l'opérateur de production de revenir quelques pages en arrière. Ceci constitue un risque d'oubli de renseignements. Le renseignement des données doit se faire en temps réel pour répondre aux critères de l'intégrité des données. La compréhension

du dossier de lot par un nouvel arrivant ou la présentation à un inspecteur est facilitée.

Le dossier de lot ne doit contenir que le nécessaire et doit être suffisamment clair et épuré. Il est conseillé d'éviter des informations que l'on pourrait retrouver dans des instructions. En effet, il est plus judicieux de faire référence aux documentations terrains comme les modes opératoires et instructions, détaillant plus précisément la méthode à employer.

L'utilisation de repères visuels, comme une horloge pour l'heure, un stylo pour un visa ou encore un calendrier pour une date, est une aide au renseignement du dossier de lot. La structuration du dossier dans sa construction, à savoir les visas sur le côté droit et les informations correctement mises en page, peuvent aussi aider au renseignement et à la revue de ce dossier (annexe 2). Un pictogramme ou une couleur peuvent aussi faciliter l'identification des paramètres critiques. Une charte graphique, pour harmoniser les dossiers de lot des différents services pourrait être élaborée. Les paramètres à revoir pour chacun des différents services pourraient être identifiés visuellement. Avec un simple coup d'œil, la personne en charge pourrait vérifier uniquement ce qui lui est demandé.

IV. Conclusion

Le dossier de lot est un document incontournable en industrie pharmaceutique. C'est un élément participant à la traçabilité qui permet d'assurer la qualité du produit. Sa construction s'effectue lors du développement pharmaceutique, conjointement avec le dossier d'AMM qui sera ensuite soumis aux autorités. Les BPF imposent le contenu du dossier de lot succinctement et décrivent précisément les différents éléments de ce dossier de lot. Même si elles sont construites et écrites pour éviter toute interprétation, les notions « d'étapes importantes » et « d'étapes critiques » peuvent être subjectives.

Ainsi, la difficulté de la conception du dossier de lot réside dans le fait qu'il faille intégrer différentes données. Ces données doivent être pertinentes et représentatives du lot produit. Elles doivent être le reflet des attributs identifiés comme étant indispensables pour la qualité du produit. L'évaluation de la criticité reste une étape difficile, pouvant être évaluée par différentes méthodologies qualitatives et quantitatives.

Le dossier de lot est utilisé par différentes entités que sont la production et la qualité. Leurs attentes sont différentes car l'un va le renseigner et l'autre va le contrôler. La difficulté va être de trouver un équilibre entre un dossier de lot complet compilant toutes les informations et les manipulations à réaliser de façon détaillée et un dossier de lot qui ne contient que les données critiques nécessaires au contrôle et la revue pour la libération. La tendance est de multiplier l'apposition de visas pour s'assurer qu'une étape a bien été réalisée, répondant à la mise en place d'une action corrective suite à une déviation. Cela densifie le dossier et le rend encore plus chronophage à renseigner et à revoir. De même, la pertinence de la forme du renseignement de la donnée comme le simple visa ou double visa ou conforme/non conforme peut avoir une incidence sur la lourdeur et la densité du dossier de lot.

Aujourd'hui les industries adoptent de plus en plus le dossier de lot électronique. Celui-ci permet de supprimer les oublis et oblige à signer électroniquement entre deux étapes. Il permet aussi d'utiliser des liens avec les instructions de fabrication. Lors de renseignements de valeurs chiffrées, la programmation du dossier de lot va permettre de rejeter les valeurs aberrantes. Une interface pour la production et une pour la qualité pourrait être envisagée, ne reprenant que les informations dont elle a besoin. Cependant, même si le dossier de lot électronique peut résoudre certaines

problématiques, sa conception restera un point déterminant. Il doit être ergonomique et facilement modifiable, permettant des améliorations et ajustements. Cette évolution vers le dossier de lot électronique est en continuité avec l'informatisation de notre société et une amélioration de la traçabilité si elle est bien maîtrisée.

.

V. Bibliographie

1. Code de la santé publique - Article L5111-2. Code de la santé publique.
2. Code de la santé publique - Article L601. Code de la santé publique.
3. Code de la santé publique - Article R5129. Code de la santé publique.
4. BPF Edition 2019. PARTIE I : CHAPITRE 1 : SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE (Principe) page 12.
5. ISO 9000:2015(fr), Systèmes de management de la qualité — Principes essentiels et vocabulaire 3.6.2 [Internet]. [cité 20 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9000:ed-4:v2:fr:term:3.6.2>
6. BPF Edition 2019. PARTIE I : INTRODUCTION page 10.
7. BPF Edition 2019. PARTIE I : CHAPITRE 1 : SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE 1.1 page 12.
8. BPF Edition 2019. PARTIE I : CHAPITRE 1 : SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE 1.2 page 12.
9. BPF Edition 2019. PARTIE I : CHAPITRE 1 : SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE 1.4 page 13.
10. BPF Edition 2019. PARTIE I : CHAPITRE 1 : SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE 1.6 page 14.
11. BPF Edition 2019. PARTIE I : CHAPITRE 1 : SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE 1.10 page 16.
12. BPF Edition 2019. PARTIE I : CHAPITRE 3 : LOCAUX ET MATERIEL page 23.
13. BPF Edition 2019. PARTIE I : CHAPITRE 2 : PERSONNEL page 18.
14. BPF Edition 2019. Glossaire page 401.
15. BPF Edition 2019. PARTIE I : CHAPITRE 5 : PRODUCTION page 35.
16. Larousse É. Définitions : méthode - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 18 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/m%C3%A9thode/50965>
17. BPF Edition 2019. PARTIE II : 20.Glossaire page 108.
18. BPF Edition 2019. PARTIE I : CHAPITRE 4 : DOCUMENTATION (Principe) page 27.
19. BPF Edition 2019. PARTIE I : CHAPITRE 4 : DOCUMENTATION 4.2 page 28.
20. Doria Hammouche. Le lean management appliqué à la documentation opérationnelle dans une unité de production pharmaceutique . Sciences pharmaceutiques. 2017. [Internet]. [cité 4 févr 2019]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01528496/document>

21. AKTEHOM Data_Integrity; Industrie Pharma n°100 Décembre 2016.page 42 [Internet]. [cité 18 mai 2019]. Disponible sur: https://www.aktehom.com/wp-content/uploads/files/AKTEHOM_Data_Integrity___Industrie_Pharma__dec_2016.pdf
22. BPF Edition 2019. PARTIE III : SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE 1.8 page 134.
23. Abraham J. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use. In: Tietje C, Brouder A, éditeurs. Handbook of Transnational Economic Governance Regimes [Internet]. Brill | Nijhoff; 2010 [cité 3 déc 2019]. Disponible sur: https://brill.com/view/book/edcoll/9789004181564/Bej.9789004163300.i-1081_085.xml
24. ICH Official web site: ICH [Internet]. [cité 6 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.ich.org/page/ctd>
25. BPF Edition 2019. PARTIE I : CHAPITRE 4 : DOCUMENTATION page 27.
26. BPF Edition 2019. PARTIE I : CHAPITRE 4 : DOCUMENTATION page 28.
27. BPF Edition 2019. PARTIE II : 20.Glossaire page 106.
28. BPF Edition 2019. PARTIE III : SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE 1.7 page 134.
29. BPF Edition 2019. PARTIE II : 20.Glossaire page 105.
30. OMS BPF: Principes Généraux. Dans: Comité OMS d'experts des Spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques, Trente-septième rapport. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003, annexe 4 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 908). [Internet]. [cité 9 sept 2018]. Disponible sur: <http://infocollections.org/medregpack/documents/d0168/d0168.pdf>
31. ISO 9000:2015(fr), Systèmes de management de la qualité — Principes essentiels et vocabulaire 3.6.13 [Internet]. [cité 20 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9000:ed-4:v2:fr:term:3.6.2>
32. DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL, 6 novembre 2001 - Titre IV - article 51 - alinéa 3
33. BPF Edition 2019. PARTIE I : CHAPITRE 2 : PERSONNEL 2.5 page 18.
34. BPF Edition 2019. Annexe 16: CERTIFICATION PAR UNE PERSONNE QUALIFIEE ET LIBERATION DES LOTS page 379.
35. BPF Edition 2019. PARTIE III : SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE (ICH Q10) 1.5 page 132.
36. BPF Edition 2019. PARTIE III : SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE (ICH Q10) 3.2.1 page 137.
37. BPF Edition 2019. PARTIE III : SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE (ICH Q10) 3.2.2 page 139.

38. BPF Edition 2019. PARTIE III : SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE (ICH Q10) 3.2.3 page 139.
39. BPF Edition 2019. PARTIE III : SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE (ICH Q10) 3.2.4 page 140.
40. BPF Edition 2019. PARTIE I : CHAPITRE 4 : DOCUMENTATION 4.10, 4.11 et 4.12 page 29.
41. BPF Edition 2019. Annexe 11 : SYSTEMES INFORMATISES page 321.
42. Découvrez la méthode qualité : Le QQQQCCP, qu'est ce que c'est ? [Internet]. Focus Performance. 2018 [cité 27 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.pyx4.com/blog/le-qqqqccp-quest-ce-que-cest/>
43. BPF Edition 2019. PARTIE I : CHAPITRE 4 : DOCUMENTATION 4.20 page 32.
44. BPF Edition 2019. PARTIE I : CHAPITRE 4 : DOCUMENTATION 4.21 page 32-33.
45. BPF Edition 2019. PARTIE I : CHAPITRE 6 : CONTROLE DE LA QUALITE 6.17 page 47.
46. BPF Edition 2019. PARTIE II : 20.Glossaire page 107.
47. BPF Edition 2019. PARTIE II : 6. DOCUMENTATION ET ENREGISTREMENT 6.4 page 74.
48. BPF Edition 2019. PARTIE II : 6. DOCUMENTATION ET ENREGISTREMENT 6.5 page 75.
49. Meunier C. Vers une nouvelle culture qualité avec le QbD. 2012;Volume 22 page 6.
50. ICH Q8 (R2). Guideline. Août 2009. Pharmaceutical Development.
51. BPF Edition 2019. PARTIE III : GESTION DU RISQUE QUALITE (ICH Q9) page 111.
52. BPF Edition 2019. PARTIE III : GESTION DU RISQUE QUALITE (ICH Q9) page 113.
53. Pharmacopée Européenne 10.1 CHAPITRE 5.15 Caractéristiques liées à la fonctionnalité des excipients Glossaire page 4630 et 4631.

VI. Annexes

Annexe 1 : Ticket de pesée collé dans un dossier de lot

Annexe 2 : Exemple d'une page d'un dossier de lot d'AlPO₄

MBR
9000038052 version 13
Status: 80 - Effective

ID: BR00123018-Batch number: A19ESH0147
Print justification: First print

Approval Date: 28.Oct.2019
Effective Date: 04.Nov.2019
Next Review Date: 03.Nov.2022

PAGE: 11/22

6. CHECK-LIST POOL ET DISTRIBUTION AIPO₄

Introduire la totalité de 4 futs d'AIPO₄ dans la cuve	☒ C / ☐ NC	EFF N°1 M	CTRL
6.5. Pesée de la cuve après introduction de 4 futs d'AIPO ₄			
Peser la cuve après introduction de 4 futs d'AIPO₄			
N°1 M du ALIAS			
Date: 04/12/19			
Heure: 09:53:00			
No de Lot: A19ESH0147			
No Article: 452118			
No Pesee: 0			
Brut: 434.50 kg			
Tare: 395.20 kg			
Net: 39.30 kg			
No Balance: 217498			
Visa Operateur: N°1 M			

ALPO4

CONTROLLED DOCUMENT

Info Category: Confidential
Printed by LD623375 on 20.NOV.2019 07:58:09 CET

SAP - eSOP
Saint-Amant Les Eaux - Industrial Operations - GSKV/acclinas

MBR
9000038052 version 13
Status: 80 - Effective

ID: BR00123018-Batch number: A19ESH0147
Print Justification: First print

Approval Date: 28.Oct.2019
Effective Date: 04.Nov.2019
Next Review Date: 03.Nov.2022

PAGE: 15/22

6. CHECK-LIST POOL ET DISTRIBUTION AIPO4

6.11. Homogénéisation de la préparation				EFF	CTRL
• Laisser agiter (homogénéisation solution) au minimum 60 min	Heure début :	11 h 12			
	Heure fin :	12 h 16			
	Min 60min - Max 240min				
• Contrôler le temps d'homogénéisation	60 min ≤ 64 min ≤ 240 min		☒ C / ☐ NC	non	non
6.12. Mise sous pression de la cuve					
• Régler la régulation de pression	1,1 bar				
• Contrôler la pression sur le manomètre de la cuve	1,0 bar ≤ 1,1 bar ≤ 1,2 bar		☒ C / ☐ NC	non	non
6.13. Ouverture des vannes de fond de cuve					
• Vérifier que les 2 vannes de fond de cuve sont ouvertes au maximum			☒ C / ☐ NC	non	non
6.14. Contrôles des paramètres d'agitation					
• Contrôler le fonctionnement de l'agitation de la cuve			☒ C / ☐ NC	non	
• Contrôler le fonctionnement de la pompe de recirculation			☒ C / ☐ NC	non	

AIPO4

CONTROLLED DOCUMENT

Info Category: Confidential
Printed by : LD623375 on 20.NOV.2019 07:58:09 CET

SAP - eSOP
Saint-Amand Les Eaux - Industrial Operations - GSK/Vaccines