



**HAL**  
open science

## Amélioration continue de la Revue Annuelle Qualité Produit : vers une revue en temps réel

Benjamin Houard

► **To cite this version:**

Benjamin Houard. Amélioration continue de la Revue Annuelle Qualité Produit : vers une revue en temps réel. Sciences pharmaceutiques. 2012. dumas-00770079

**HAL Id: dumas-00770079**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00770079>**

Submitted on 4 Jan 2013

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

U.F.R DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
DE ROUEN

Année 2012/2013

N°

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

**HOUARD Benjamin**

Né le 21 Juin 1986 à Rouen

Présentée et soutenue publiquement le  
11 Décembre 2012

**Amélioration continue de la Revue Annuelle Qualité Produit  
Vers une revue en temps réel**

Président du jury : **Mr VERITE Philippe Professeur**

Membres du jury : **Mme KASPEROWICZ Sonia Directeur Qualité**

**Mr GUERBET Michel Professeur**



ANNEE UNIVERSITAIRE 2012 - 2013  
U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

---

<b>DOYEN :</b>	Professeur Pierre FREGER
<b>ASSESSEURS :</b>	Professeur Michel GUERBET Professeur Benoit VEBER Professeur Pascal JOLY Professeur Bernard PROUST
<b>DOYENS HONORAIRES :</b>	Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. FIGUET - C. THUILLEZ
<b>PROFESSEURS HONORAIRES :</b>	MM. M-F AUGUSTIN - J. ANDRIEU-GUITRANCOURT - M. BENOZIO - J. BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION - DESHAYES - C. FESSARD - J.F. FILLASTRE - P. FRIGOT - J. GARNIER - J. HEMET - B. HILLEMANT - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER - Ph. LAURET - M. LE FUR - J.F. LEMERCIER - J.F. LEMOINE - Mlle MAGARD - MM. B. MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY - P. MITROFANOFF - Mme A. M. ORECCHIONI - P. PASQUIS - H. FIGUET - M. SAMSON - Mme SAMSON-DOLLFUS - J.C. SCHREUB - R. SOYER - B. TARDIF - TESTART - J.M. THOMINE - C. THUILLEZ - P. TRON - C. WINCKLER - L.M. WOLF

**I - MEDECINE**

**PROFESSEURS**

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
M. Bruno BACHY	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Eric BERCOFF	HB	Médecine interne (gériatrie)
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Alain CRIBIER ( <i>Surnombre</i> )	HCN	Cardiologie
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie

M. Pierre <b>CZERNICHOW</b>	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mme Danièle <b>DEHESDIN</b>	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Philippe <b>DENIS (Surnombre)</b>	HCN	Physiologie
M. Jean <b>DOUCET</b>	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne - Gériatrie.
M. Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
M. Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépto – Gastro - Entérologie
M. Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mle Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
M. Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
M. Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel <b>GODIN</b>	HB	Néphrologie
M. Philippe <b>GRISE</b>	HCN	Urologie
M. Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
M. Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
M. Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc <b>KUHN</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Alain <b>LAVOINNE</b>	UFR	Biochimie et biologie moléculaire
M. Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Xavier <b>LE LOET</b>	HB	Rhumatologie
M. Eric <b>LEREBOURS</b>	HCN	Nutrition
Mle Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
M. Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile

M. Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. Eric <b>MALLET</b> ( <i>Surnombre</i> )	HCN	Pédiatrie
M. Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mle Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	ORL
M. Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
M. Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépto - Gastro - Entérologie
M. Francis <b>MICHOT</b>	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno <b>MIHOUT</b>	HCN	Neurologie
M. Pierre-Yves <b>MILLIEZ</b>	HCN	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
M. Jean-François <b>MUIR</b>	HB	Pneumologie
M. Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
M. Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc <b>PERON</b>	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
M. François <b>PROUST</b>	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la reprodu.
M. Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>Mise en dispo</i> )	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépto - Gastro
M. Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mle Florence <b>THIBAUT</b>	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
M. Christian <b>THUILLEZ</b>	HB	Pharmacologie
M. Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. François <b>TRON</b> ( <i>Surnombre</i> )	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre <b>VANNIER</b>	HCN	Pédiatrie génétique

M. Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre <b>VERA</b>	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
M. Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy <b>BELLIEN</b>	HCN	Pharmacologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
M. Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Physiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
M. Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mme Catherine <b>HAAS-HUBSCHER</b>	HCN	Anesthésie - Réanimation chirurgicale
M. Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
M. Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie <b>MARECHAL-GUYANT</b>	HCN	Neurologie
M. Jean-François <b>MENARD</b>	HCN	Biophysique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
M. Francis <b>ROUSSEL</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
M. Eric <b>VERIN</b>	HCN	Physiologie

### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

M. Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
M. Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

**PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ**

Mme Dominique LANIEZ

UFR      Anglais

Mme Michèle GUIGOT

UFR      Sciences humaines – Techniques d'expression



## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

M. Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
M. Roland <b>CAPRON (PU-PH)</b>	Biophysique
M. Jean <b>COSTENTIN (PU-PH)</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
M. Loïc <b>FAVENNEC (PU-PH)</b>	Parasitologie
M. Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
M. Olivier <b>LAFONT</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX</b>	Physiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
M. Marc <b>VASSE (PU-PH)</b>	Hématologie
M Jean-Marie <b>VAUGEOIS (Délégation CNRS)</b>	Pharmacologie
M. Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mlle Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique <b>BOUCHER</b>	Pharmacologie
M. Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
M. Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
M. Jean <b>CHASTANG</b>	Biomathématiques
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mlle Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
M. Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mlle Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Roseline <b>DUCLOS</b>	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
M. François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique

M. Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla <b>GHARBI</b>	Chimie analytique
Mle Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
M. Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et Mathématiques
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
M. Paul <b>MULDER</b>	Sciences du médicament
M. Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
M. Rémi <b>VARIN</b> (MCU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M. Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEUR ASSOCIE**

M. Jean-Pierre <b>GOULLE</b>	Toxicologie
------------------------------	-------------

#### **MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE**

Mme Sandrine <b>PANCHOU</b>	Pharmacie Officinale
-----------------------------	----------------------

#### **PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE**

Mme Anne-Marie <b>ANZELLOTTI</b>	Anglais
----------------------------------	---------

#### **ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

M. Bérénice <b>COQUEREL</b>	Chimie Analytique
M. Johann <b>PELTIER</b>	Microbiologie

**CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS** : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

CB - Centre HENRI BECQUEREL

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

### III – MEDECINE GENERALE

#### **PROFESSEURS**

M. Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

#### **PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :**

M. Pierre **FAINSILBER** UFR Médecine générale

M. Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

M. Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

#### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :**

M Emmanuel **LEFEBVRE**

Mme Elisabeth **MAUVIARD**

Mme Marie Thérèse **THUEUX**

<b>LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE</b>
---

Melle Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
M. Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
M Jean <b>CHASTANG</b>	Mathématiques
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation, Economie de la Santé
Mle Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
M. Jean <b>COSTENTIN</b>	Pharmacodynamie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
M. Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
M. Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
M. Olivier <b>LAFONT</b>	Chimie organique
M. Jean-Louis <b>PONS</b>	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
M. Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
M. Marc <b>VASSE</b>	Hématologie
M. Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil **ADRIOUCH**

Biochimie et biologie moléculaire  
(Unité Inserm 905)

Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE**

Biochimie et biologie moléculaire  
(Unité Inserm 614)

M. Antoine **OUVRARD-PASCAUD**

Physiologie (Unité Inserm 644)

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Mario **TOSI**

Biochimie et biologie moléculaire  
(Unité Inserm 614)

M. Serguei **FETISSOV**

Physiologie (Groupe ADEN)

Mme Su **RUAN**

*Cette thèse est dédiée à ma femme pour la patience et le soutien  
dont elle a toujours fait preuve durant toutes mes années d'études.*

*« Le poison est dans chaque substance et rien n'est exempt de poison.  
Ce n'est que le dosage qui en fait soit un poison, soit un remède »  
Paracelse (1493-1541)*

## Remerciements:

Je tiens tout d'abord à exprimer mes remerciements aux membres du jury, qui ont accepté d'évaluer mon travail de thèse :

Merci à Mr Philippe Vérité Professeur de chimie analytique à la faculté de Pharmacie de Rouen d'avoir accepté de présider ma thèse. Pour la qualité de votre enseignement ainsi que pour votre engagement pour la filière industrie.

Merci à Mme Sonia Kasperowicz, Directeur Qualité du site de GSK Notre Dame de Bondeville de m'avoir permis d'intégrer votre entreprise et d'avoir accepté de superviser cette thèse.

Merci à Mr Michel Guerbet Professeur de Toxicologie et directeur de la section Pharmacie de Rouen de me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse. Pour la qualité de votre enseignement ainsi que pour votre implication pour la section Pharmacie

Je remercie également Nathalie Lefebvre, Responsable de l'Unité Stabilité et son équipe : Laurence Horter, Sylvain Payen, Sophie Delamare de m'avoir si bien accueilli et de l'aide qu'ils m'ont apportés.

Je remercie ma famille qui a toujours été présente pour moi et pour son soutien indéfectible.

Je tiens enfin à remercier les étudiants et amis de la faculté de Pharmacie de Rouen et de Chatenay-Malabry qui ont su rendre ces années d'études inoubliables.



## ***SERMENT DE GALIEN***

**J**e jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples,

**D**'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leurs témoins ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement,

**D**'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et se respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

**D**e ne Jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine,

**E**n aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels,

**Q**ue les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

**Q**ue je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

**Par délibération en date du 03 Mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.**

# Glossaire

AQ : Assurance Qualité

AFSSaPS : Agence Française Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

ANSM : Agence Nationale pour la Sécurité du Médicament et des produits de santé

AMM : Autorisation de mise sur le marché

APR : Annual Product Review (revue annuelle périodique)

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CAPA: Corrective action, preventive action (action corrective et preventive)

CFR: Code of Federal Regulation

CSP : code de la Santé Publique

EHS : Environnement, hygiène et sécurité

FDA: Food and Drug Administration

GMP: Good Manufacturing Practices (Bonnes pratiques de fabrications)

HR:Humidité relative

ICH: International Conference of Harmonization (Conférence Internationale d'Harmonisation)

iDRS: Interim Data Repository System

ISO: International Standard Organization: (Organisme International de Standardisation)

IPC: In Process Control (contrôle en cours de procédé)

LCL: Lower Confident Limit (limite de confiance inférieure)

LCQ: Laboratoire de Contrôle Qualité

LD : Ligne Directrice

LIFT: Laboratory Information For Tomorrow

LIMS: Laboratory Information Management System

NDB: Notre Dame de Bondeville

OOS: Out Of Specification (résultat hors spécification)

OOT: Out Of Trend (résultat hors tendance)

Product owner: personne en charge d'un produit

PPR: Periodic Product Review (revue périodique produit)

PQR: Product Quality Review (revue qualité produit)

RAQP: Revue Annuelle Qualité Produit

SAP: System, Application and Product for data Processing (logiciel de GPAO: gestion de production assisté par ordinateur)

TRP: Technicien Revue Périodique

## Contenu

I.	Introduction: .....	22
II.	La qualité .....	25
1.	Définition .....	25
2.	Fondement de la qualité .....	25
3.	Les enjeux de la qualité.....	27
4.	Coût de la qualité .....	28
i.	Le coût de la Non-qualité (CNQ) .....	28
ii.	Le coût d'investissement dans la qualité (CIQ).....	29
5.	Autres aspects de la qualité.....	30
6.	Du contrôle de la qualité vers un management total de la qualité .....	30
i.	Contrôle de la qualité .....	30
ii.	Assurance qualité .....	30
iii.	Management de la qualité.....	32
iv.	Management total de la qualité.....	34
7.	Maîtrise statistique de la qualité (MSP).....	36
i.	Principe.....	36
ii.	La carte de contrôle .....	38
iii.	Capabilité.....	40
III.	La Revue annuelle qualité .....	43
1.	Historique de la Revue annuelle qualité .....	43
2.	Aspect réglementaire .....	44
i.	BPF Européenne (ch. 1.5) : .....	44
ii.	GMP 21 CFR part 211.180 (e) .....	45
iii.	BPF Canadienne .....	45
iv.	Japanese GMP (guideline for drug products) .....	46
v.	ICH Q7 (Ch. 2.5).....	46
vi.	ICH Q10 (Ch. 3.2.1).....	46
IV.	Contenu de la revue annuelle qualité.....	48
1.	La Revue annuelle qualité selon les BPF Européennes .....	48
2.	Objectifs de la Revue annuelle qualité.....	51
3.	Les Revue annuelle qualité : outil d'amélioration continue.....	52

4.	Procédé de réalisation des Revues annuelle qualité sur un site de production	
	Pharmaceutique.....	56
i.	Introduction .....	56
ii.	Flux de constitution d'une revue annuelle qualité.....	56
iii.	Réalisation de la partie Contrôle qualité d'une revue.....	59
V.	Problématique.....	63
VI.	Atelier Revue Annuelle Qualité .....	65
1.	Données d'entrée : .....	65
2.	Processus.....	66
3.	Données de sortie : .....	70
VII.	LIFT.....	73
VIII.	ODS.....	74
IX.	Mise en place d' iDRS.....	75
1.	Contexte .....	75
2.	Définition des besoins : .....	75
3.	Réponse à nos besoins : iDRS .....	78
4.	Validation informatique .....	78
5.	Fonctionnement d'iDRS .....	79
6.	iDRS dans un futur proche.....	80
i.	Portail Web.....	80
ii.	Augmentation du champ des possibilités .....	85
7.	Point fort d'iDRS .....	85
8.	Inconvénient d'iDRS .....	86
9.	Conclusion .....	86
X.	Conclusion générale: .....	87
	ANNEXES .....	88

## *Liste des figures*

Figure 1 : Cycle de la qualité entre client et industriel.....	26
Figure 2: Stratégie de domination des coûts .....	28
Figure 3: Optimum coûts/niveau de qualité .....	29
Figure 4: Importance de l'écrit dans la démarche qualité.....	31
Figure 5: Pyramide documentaire .....	33
Figure 6: Les différentes strates de la qualité.....	35
Figure 7: Modélisation d'une caractéristique suivant une loi normale.....	36
Figure 8: Modélisation de la variabilité selon les causes communes ou spéciales .....	37
Figure 9 : Exemple de carte de contrôle.....	39
Figure 10: Exemple d'un procédé capable .....	41
Figure 11: schéma de principe de l'amélioration continue selon l'ISO 9001 .....	52
Figure 12: Roue de Deming de l'amélioration continue.....	53
Figure 13: Schéma de principe de la méthode d'amélioration continue DMAIC.....	56
Figure 14: Processus de réalisation d'une annexe du laboratoire de contrôle qualité .....	61
Figure 15: Synthèse du temps nécessaire à la rédaction des annexes du laboratoire de contrôle	64
Figure 16: Tableau récapitulatif du QQQCCP .....	66
Figure 17: Diagramme d'Ishikawa .....	67
Figure 18: Schéma de fonctionnement des "5 pourquoi" .....	67
Figure 19: Tableau récapitulatif des solutions proposées/ critère à respecter .....	69
Figure 20: Tableau récapitulatif des solutions retenues concernant les annexes du laboratoire .	70
Figure 21: Tableau d'expression des besoins et des gains apportés par iDRS .....	77
Figure 22: Fenêtre de sélection du Web portail .....	81
Figure 23: Graphique produit par iDRS.....	83
Figure 24: Récapitulatif de données quantitatives via iDRS.....	84
Figure 25: Tableau de données qualitatives via iDRS .....	84

## **I. Introduction:**

*« Le pharmacien responsable de l'établissement de fabrication doit fabriquer des médicaments adaptés à l'emploi, répondant aux exigences du dossier d'autorisation de mise sur le marché et n'exposant les patients à aucun risque lié à des carences en matière de sécurité, de qualité ou d'efficacité. La réalisation de cet objectif de qualité engage la responsabilité de la direction de l'entreprise et du pharmacien responsable.*

*Elle requiert la participation et l'engagement du personnel dans les différents départements et à tous les niveaux de l'entreprise, de ses fournisseurs et des distributeurs. Pour atteindre plus sûrement cet objectif, l'entreprise doit posséder un système d'assurance de la qualité bien conçu, correctement mis en œuvre et effectivement contrôlé, système qui inclut le concept de bonnes pratiques de fabrication de contrôle de la qualité et de gestion du risque qualité et implique une participation active des responsables et du personnel des divers services. Ce système doit bénéficier d'une documentation complète et être dirigé avec efficacité. »*

BPF Ch. 1BO N°2011/08 bis

Dans un contexte industriel de plus en plus concurrentiel, la qualité apparait comme un élément indispensable pour la pérennité d'une entreprise. Ainsi toute dérive d'un procédé qui pourrait amener une non-conformité doit être identifiée voire si possible anticipée afin de mettre en œuvre des actions efficaces sans tarder.

C'est dans cette optique que le niveau de qualité, et d'autant plus dans l'industrie pharmaceutique, doit être en constante amélioration. L'intégration de la Revue Annuelle Qualité dans les BPF mais aussi dans les cGMP et dans l'ICH Q10 démontre une véritable volonté des autorités d'accroître le niveau de confiance dans les produits fabriqués par les industries de la santé.

Ce mémoire se propose de faire un état des lieux des attentes et des besoins concernant ces Revues annuelles et de présenter un exemple de réalisation et d'amélioration continue d'une Revue Annuelle Qualité. Pour cela, ce mémoire se compose de quatre parties :

Dans un premier temps nous nous intéresserons aux notions essentielles définissant la Qualité, dans une deuxième partie les aspects réglementaires ainsi que le processus réalisation de la Revue annuelle qualité. Puis dans une troisième partie nous aborderons les améliorations possibles d'une Revue qualité et enfin dans une quatrième et dernière partie nous décrirons la mise en place d'un nouvel outil servant à améliorer l'efficacité du procédé de réalisation de la Revue annuelle qualité.



# **Première Partie :**

# **Notions sur la Qualité**

## **II. La qualité**

### **1. Définition**

La qualité est un concept large englobant de nombreuses notions, elle peut ainsi se définir de bien des façons différentes :

Selon le dictionnaire Larousse, la notion de qualité vient de «Qualitas », qui signifierait « quel état », elle désigne « une manière d'être, plus ou moins caractéristique » ou « ce qui rend une chose, une personne bonne, meilleure ». On lui a associé la fiabilité afin d'assurer un état, une qualité la plus durable possible.

Selon la norme NF X50-120 la qualité peut être définie comme: *« L'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service lui conférant l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites »*

De plus l'ISO 9001 :2008 précise que *« l'entreprise doit démontrer son aptitude à fournir des produits satisfaisant aux exigences des clients dans le respect de la législation en vigueur. »*

### **2. Fondement de la qualité**

La qualité est liée à la satisfaction du client afin de répondre à ses attentes (qu'elles soient explicites ou implicites). Deux notions apparaissent alors, la notion de qualité attendue et celle de qualité perçue. Ce qui importe, c'est la balance attentes / perceptions :

- Si les attentes sont supérieures aux perceptions alors la qualité est perçue comme mauvaise
- Si les attentes sont inférieures aux perceptions alors la qualité est perçue comme élevée

Ce qu'attend le client est différent de ce qu'il veut et de ce dont il a besoin: en général nos attentes sont raisonnables. Par exemple nous ne pouvons pas attendre d'un restaurant 4 étoiles une excellente qualité de nourriture, un service très courtois et pour un prix peu élevé.

Comme les attentes, les perceptions des clients sont très différentes. La qualité perçue est le résultat d'expériences antérieures, de l'âge, des revenus, des façons de consommer du client, de la situation dans laquelle il se trouve...

Afin de fournir cette qualité au client, l'industrie doit traduire de manière objective les besoins subjectifs des clients, cela passe par la conformité à des spécifications.

Il se forme alors un cercle où l'industriel conçoit donc un produit selon les attentes des clients et le réalise en respectant des spécifications. Le client perçoit la qualité du produit et la compare à ses attentes.

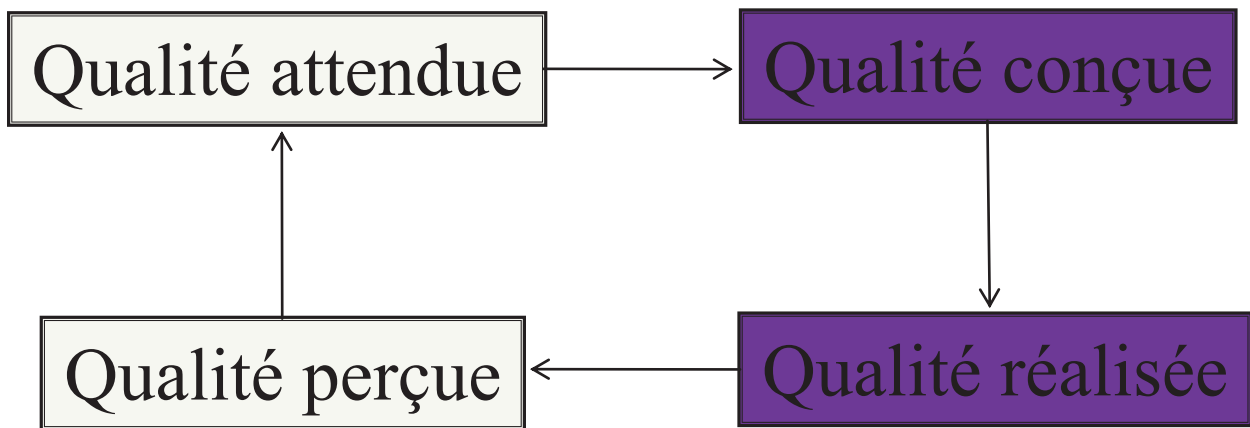


Figure 1 : Cycle de la qualité entre client et industriel

Selon D.A. Garvin la qualité peut se définir selon huit dimensions :

- **La performance** : ou caractéristique principale, essentielle, de fonctionnement d'un produit, parfois comme les caractéristiques techniques du produit.
- **Les accessoires** : ou caractéristiques secondaires, apportent un complément de fonctionnement de base du produit
- **La fiabilité** : désigne le bon fonctionnement du produit dans un intervalle de temps et dans des conditions normales d'utilisation
- **La conformité** : capacité du produit à répondre aux spécifications établies
- **La durabilité** : ou la durée de vie du produit
- **La maintenabilité** : ou aptitude à la maintenance (en terme de facilité, coût, délai...)
- **L'esthétique** : la composante la plus subjective
- **La qualité perçue** : que ce soit pour le produit lui-même, ou de sa réputation

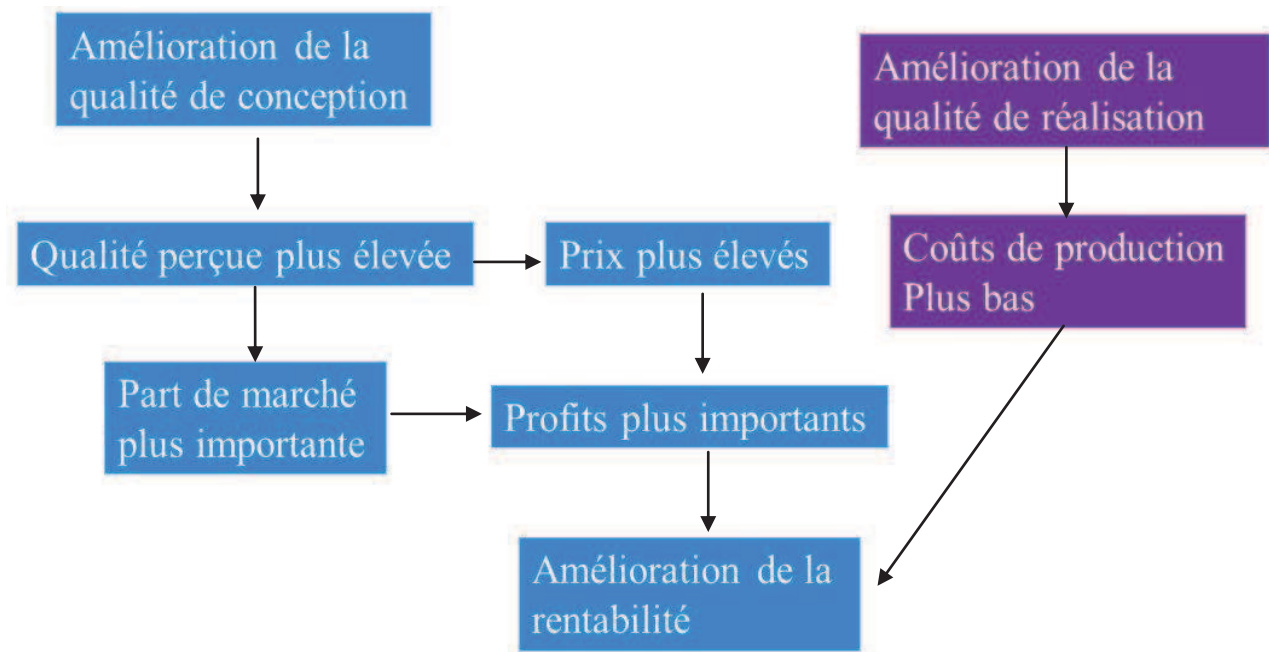
Toutes les caractéristiques sont importantes dès lors qu'elles respectent les spécifications et sont pertinentes pour le client. Pour l'entreprise, chaque caractéristique impose un effort particulier en termes de contrainte, de réalisation et de coût.

### **3. Les enjeux de la qualité**

Une entreprise dont la stratégie est basée sur la qualité peut se différencier de plusieurs manières notamment par l'action sur l'une des 8 composantes de la qualité. Il s'agit de se positionner non pas sur toutes les dimensions, ce qui serait impossible et coûteux mais sur quelques-unes, celles que les clients perçoivent comme importantes. Le but de ces stratégies dites de différenciation est d'offrir un produit ou un service dont le caractère unique est perçu et valorisé par des clients appartenant à un segment de marché donné. Ainsi l'entreprise peut fixer un prix de vente relatif supérieur à celui de ses concurrents et obtenir des profits plus élevés.

Dans une entreprise où la qualité est utilisée comme source de différenciation du produit ou du service. Sa rentabilité de passe par des améliorations dans la qualité de la conception du produit permettant lui permettant de différencier son produit de ceux de ses concurrents. De cette façon, elle va améliorer sa réputation ainsi que la qualité perçue par le client. Elle peut alors bénéficier d'un prix plus élevé et d'une part de marché plus importante. En conséquence, les profits plus importants viennent compenser les augmentations de coûts associés à l'amélioration de la conception.

En revanche, pour une entreprise dont la stratégie est la domination des coûts, la performance consiste à bâtir et maintenir une position avantageuse sur le plan des coûts. Les diminutions de coûts peuvent être obtenues au travers d'économies d'échelle ou d'autres sources. Sur le plan de la qualité, l'idée principale est que la qualité du produit traduit une certaine efficacité de la production en passant par des améliorations de la productivité et ainsi par des réductions de coûts.



**Figure 2: Stratégie de domination des coûts**

#### **4. Coût de la qualité**

Par définition, la qualité est coûteuse pour l'entreprise. L'évaluation fine des divers coûts relatifs à la qualité est difficile à appréhender et est très souvent sous-estimée (car l'estimation nécessite du temps ou est parfois difficile voire impossible à évaluer)

Selon P. Crosby (1986), les entreprises dépensent 15 à 20% de leur CA pour couvrir ces coûts: celles qui disposent d'un programme performant de gestion de la qualité peuvent ne consacrer que 2.5% de leur CA.

Le coût de la qualité peut se définir de deux façons :

##### **i. Le coût de la Non-qualité (CNQ)**

Correspond à tout ce qu'il en coûte de « mal faire les choses »

Le coût de non qualité est égal à la somme des coûts de non qualité interne et externe

Coût de Non Qualité interne (CNQi): dépenses résultant du fait que le produit n'est pas conforme aux spécifications constatées à l'intérieur de l'entreprise, avant que le produit ne se trouve chez le client (rebuts, retraitements...)

Coût de Non Qualité externe (CNQe): dépenses résultant du fait que le produit n'est pas conforme aux spécifications constatées à l'extérieur de l'entreprise, chez le client (retours clients, coûts liés au traitement des réclamations, pertes de clients, etc...)

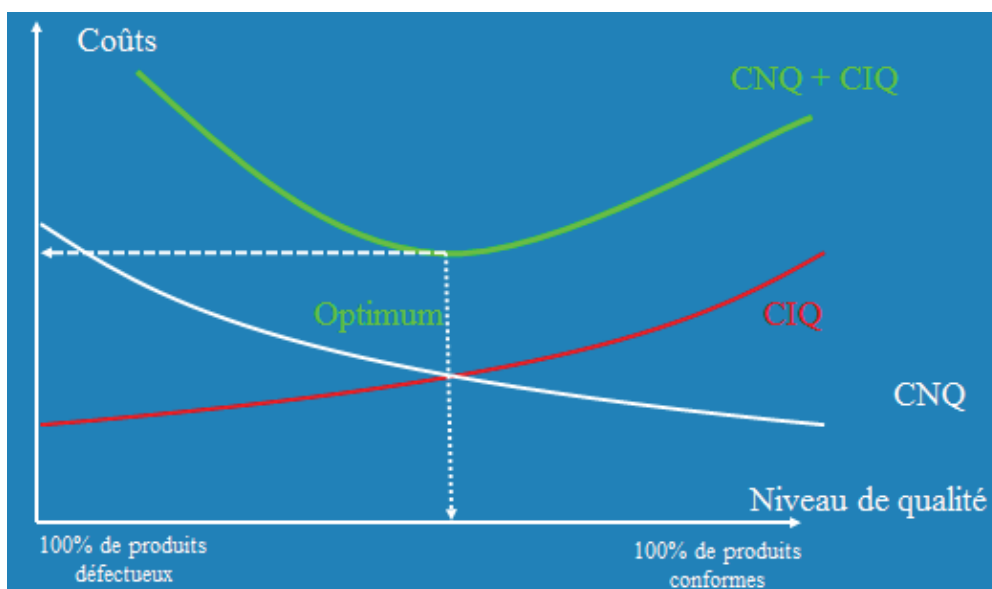
En général  $CNQe > CNQi$ : la réparation d'un défaut en usine coûte en moyenne quatre fois moins que la réparation du même défaut chez le client.

À ces deux coûts, il faut rajouter des coûts indirects : insuffisance de motivation du personnel, perte d'image de marque de l'entreprise. Ces coûts sont en général les plus importants mais ils sont inconnus, impossibles à évaluer.

## ii. Le coût d'investissement dans la qualité (CIQ)

Représente tout ce qui est dépensé pour assurer un niveau conforme aux spécifications. Le coût d'investissement dans la qualité est égal à la somme des coûts d'évaluation (ou contrôle qualité) et des coûts de prévention (mesure pour prévenir l'apparition de défaut)

Ainsi pour réduire ses coûts et être rentable, une entreprise doit trouver le point optimal entre la diminution des coûts de non qualité et le coût des investissements dans la qualité



**Figure 3: Optimum coûts/niveau de qualité**

## **5. Autres aspects de la qualité**

De plus en plus, la notion de qualité dépasse le simple stade de la perception du produit en tant que tel pour aller jusqu'à son mode de fabrication. Elle comprend désormais des enjeux humains car elle contribue à la sécurité et à la protection des consommateurs comme des travailleurs. Elle comporte également des enjeux sociaux car outre les aspects économiques, elle permet une amélioration du bien-être des individus. Cette amélioration passe par une meilleure adéquation des produits et services aux attentes des consommateurs en termes de sécurité du produit et de respect de l'environnement

## **6. Du contrôle de la qualité vers un management total de la qualité**

### **i. Contrôle de la qualité**

Initialement, la qualité consistait à fabriquer un produit et à vérifier « in fine » sa concordance avec des spécifications : c'est le Contrôle Qualité. Ce dernier peut se faire de deux façons, soit de manière quantitative (contrôle par variable, par exemple le pH), soit de manière qualitative (contrôle par attribut, par exemple une coloration conforme ou non conforme).

Le problème de ce contrôle en fin de processus, est qu'il est tardif et risque de faire augmenter de façon importante le coût de non qualité interne. Dans ce cas, la non-conformité est détectée à un moment où il n'y a plus d'apport de valeur ajoutée sur le produit d'où une perte de rentabilité.

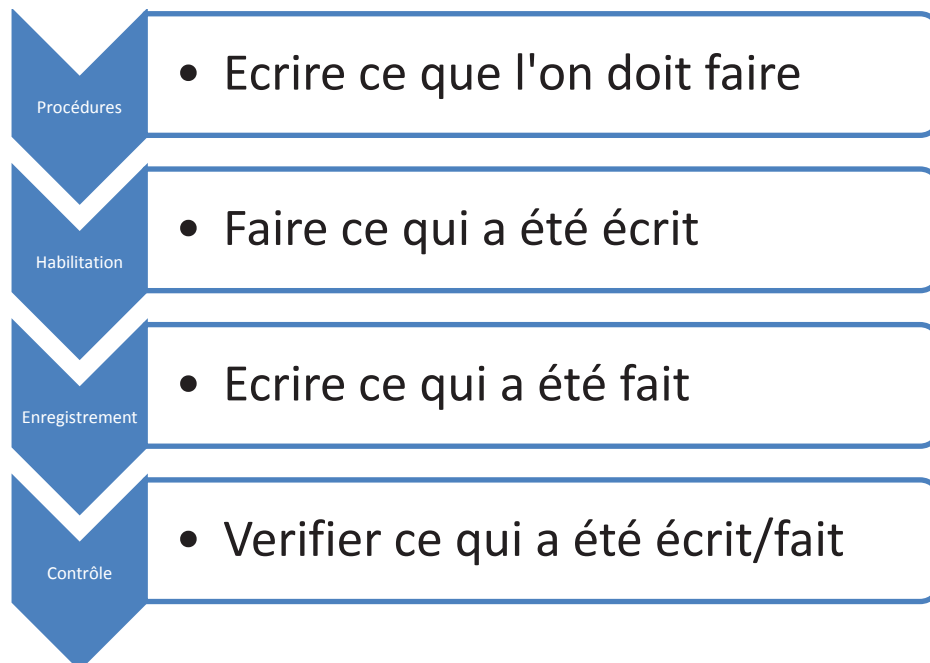
Il a cependant l'avantage d'être le « dernier rempart » avant la livraison du produit au client ce qui permet d'éviter l'augmentation du coût de non qualité externe. De plus il est à noter que le contrôle final des produits pharmaceutiques est une obligation réglementaire (BPF chapitre 1.3).

### **ii. Assurance qualité**

Selon les BPF (chapitre 1.1), « l'assurance de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments et les médicaments expérimentaux fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. »

L'assurance qualité permet de fournir au client la confiance dans la capacité de l'entreprise à fabriquer des produits de qualité. Elle intervient généralement en amont du contrôle qualité pour mettre en place les mesures nécessaires pour que tous les produits analysés par le contrôle de la qualité soient conformes aux spécifications. En cas d'incident, elle met en place les mesures permettant de supprimer le risque que cet incident se reproduise : c'est la notion de *CAPA* (Corrective Action, Preventive Action).

L'assurance qualité tend à mettre en place un système qualité basé sur des documents qualité par le biais d'une démarche qualité telle que présentée ci-dessous.



**Figure 4: Importance de l'écrit dans la démarche qualité**



### **iii. Management de la qualité**

La norme ISO 8402:1991 définit le management de la qualité comme « *l'ensemble des activités de la fonction générale de management qui détermine la politique qualité, les objectifs, les responsabilités et les met en œuvres par des moyens tels que la planification de la qualité, la maîtrise de la qualité, l'assurance de la qualité, l'amélioration de la qualité dans le cadre du système qualité* »

Il s'agit donc de l'ensemble des activités de management qui détermine la politique qualité à travers des objectifs et en donnant des responsabilités. Le management de la qualité intervient à toutes les étapes de la vie d'un produit, de sa conception jusqu'à l'acquisition par le client en passant par la production. Il se base sur la mise en place d'un système d'assurance qualité reposant sur la pyramide documentaire (cf. figure 5).

#### **Le Manuel d'Assurance Qualité (MAQ) :**

Ce document, souvent synthétique, a pour but de déterminer la politique qualité de l'entreprise. Il décrit la volonté et les objectifs de la direction. Son application doit pouvoir se retrouver à tous les niveaux de la pyramide documentaire, c'est pourquoi le directeur qualité se doit de vérifier la conformité de tous les documents qualité avec le manuel d'assurance qualité.

#### **Les Procédures**

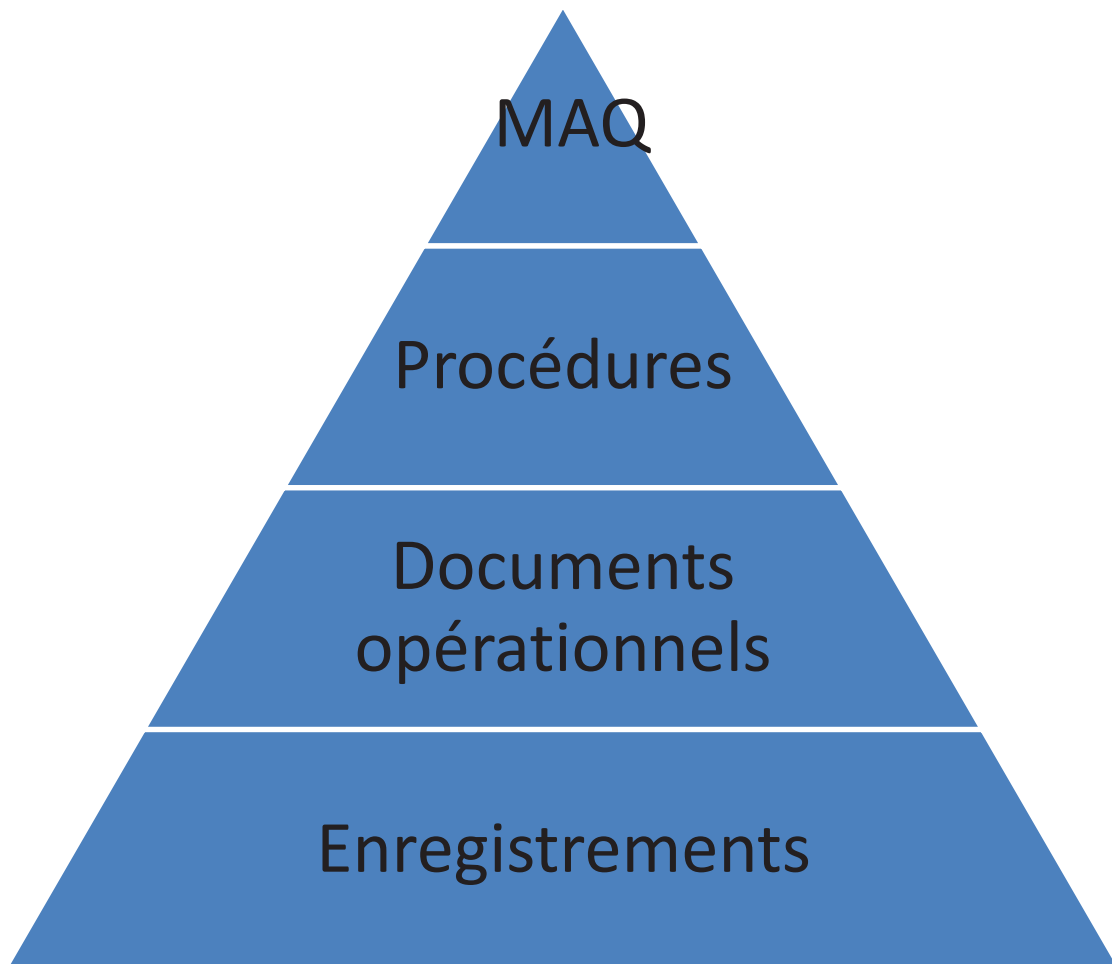
Ce sont des documents qualité qui peuvent décrire soit des actions ou des règles à respecter pour pouvoir produire un produit de qualité et en toute sécurité. Elles sont le savoir faire de l'entreprise et doivent donc rester confidentielles. De plus il est important d'avoir une gestion efficace des procédures pour que seules celles à jour soient en circulation.

### **Les Documents Opérationnels**

Ces documents sont assez proches des procédures mais vont beaucoup plus loin dans le niveau de détails puisqu'ils décrivent les actions unitaires à effectuer.

### **Les Enregistrements**

Ce sont tous les documents sur lesquels on note des actions, des résultats, des commentaires....Les documents d'enregistrements sont des documents essentiels, puisqu'ils sont la preuve qu'une action a bien été faite, c'est pourquoi on doit les conserver durant plusieurs années (en général, on considère la date de péremption du lot majorée d'un an).



**Figure 5: Pyramide documentaire**

#### **iv. Management total de la qualité**

Le management total de la qualité (ou TQM : Total Quality management) est une extension du management de la qualité à la stratégie globale à long terme et à la motivation du personnel de l'entreprise, il repose notamment sur huit grands principes qui sont :

- Orientation client
- Leadership
- Implication du personnel
- Approche processus
- Management par approche système
- Amélioration continue
- Approche factuelle pour la prise de décision
- Relation client-fournisseur mutuellement bénéfique.

La Qualité dans sa globalité peut donc se traduire par une série de notions imbriquées les unes dans les autres à la façon des poupées russes où la satisfaction du client apparaît comme le point d'origine (cf. figure 6). L'entreprise ne peut satisfaire les attentes du client que via la mise place d'un système qualité efficace. Ce système doit être soutenu par un management de la qualité au travers de sa politique qualité.

On considère que quand l'entreprise a réussi à mettre en place ces éléments qualité, elle dispose alors un management total de la qualité,

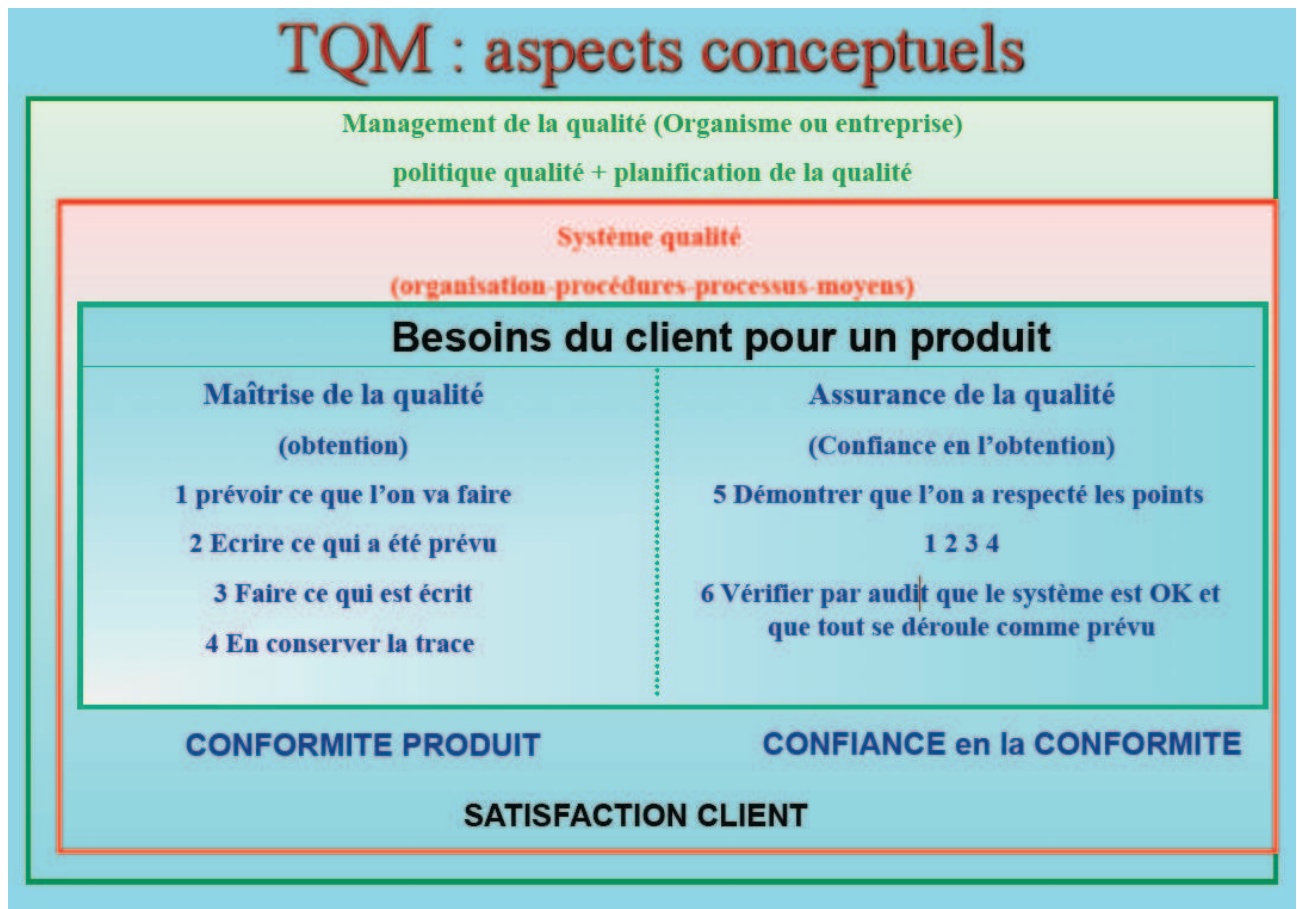


Figure 6: Les différentes strates de la qualité

## 7. Maîtrise statistique de la qualité (MSP)

### i. Principe

Tous les procédés quels qu'ils soient, sont incapables de produire toujours exactement le même produit. La variabilité est incontournable, quelle que soit la machine, le processus étudié ou la caractéristique observée, on note toujours une dispersion dans la répartition.

Certaines variations sont dues au hasard, on parle des « causes communes ». Ce sont les nombreuses sources de variation qui sont toujours présentes à des degrés divers dans différents procédés. L'ensemble des causes communes forme la variabilité intrinsèque du procédé. Ces causes communes provoquent des variations naturelles, considérées comme "normales", des caractéristiques des produits. Elles sont souvent représentées par les 5 facteurs composant un processus de production (les 5M) : Machines, Méthodes, Matières, Main d'œuvre, Milieu. Ces variations aléatoires d'une caractéristique suivent très souvent la loi Normale avec une modélisation "en cloche". Dans cette répartition normale, 99,73% des résultats sont inclus dans l'intervalle Moyenne  $\pm 3\sigma$  (où  $\sigma$  est l'écart type).

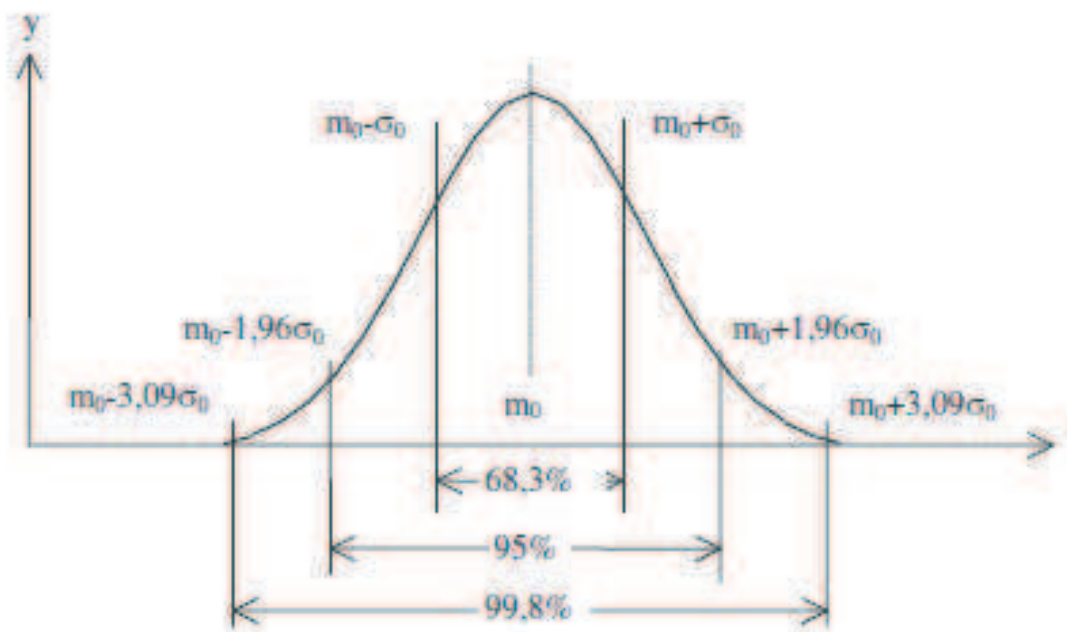
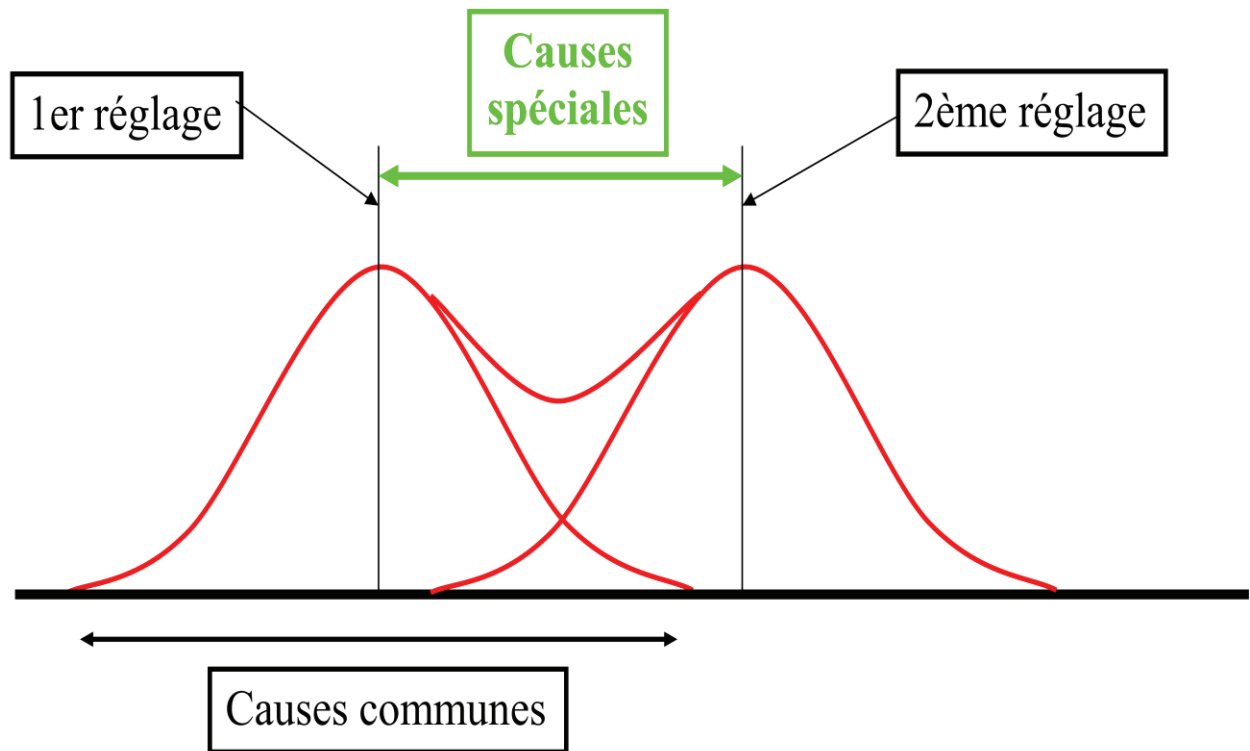


Figure 7: Modélisation d'une caractéristique suivant une loi normale

D'autres variations ne sont pas dues au hasard, on parle des « causes spéciales ». Elles provoquent des variations accidentelles ou "anormales" des caractéristiques des produits. Ce sont des causes spécifiques, souvent imprévisibles mais que l'on peut identifier et éliminer. Elles sont souvent dues à des changements, par exemple un changement nécessitant un besoin de formation du personnel, un changement d'équipe, de technicien sur une machine, le dérèglement d'une machine, la panne d'un équipement, des conditions climatiques particulières... L'apparition d'une cause spéciale nécessite une intervention sur le processus pour revenir à la normale. La modélisation des causes spéciales provoque bien souvent un décalage de la "cloche" produite par les causes spéciales.



**Figure 8: Modélisation de la variabilité selon les causes communes ou spéciales**

Selon de nombreux auteurs, les causes spéciales seraient à l'origine de moins de 10% des variations (certains vont jusqu'à 6 %). Cela signifie que 90% à 94% des causes de variation d'un système (donc de la non-qualité), sont dues à des causes communes qui relèvent du système de management de l'entreprise. On dit qu'un processus est maîtrisé ou « sous contrôle » si les variations des caractéristiques du produit ou du service ne laissent de place qu'à des variations dues à des causes communes, les causes spéciales ayant été éliminées.

## **ii. La carte de contrôle**

La carte de contrôle est un outil de base de la Maîtrise statistique des Procédés. Il s'agit d'un outil de visualisation et de signalement des problèmes. Sachant qu'il est impossible de contrôler toutes les caractéristiques d'un produit, la carte de contrôle représente le suivi dans le temps d'une caractéristique que l'on considère comme importante. Le rôle de la carte de contrôle est d'identifier les dérives avant qu'elles n'amènent à des résultats *OOS*.

Il existe plusieurs types de cartes de contrôle selon le type de caractéristiques étudiées, que ce soit un attribut (qualitatif) ou une variable (quantitatif).

Une carte de contrôle aux attributs va reposer sur le fait que le produit répond ou non à une caractéristique, par exemple, conforme ou non conforme. Il suffit alors de définir le nombre d'articles prélevés en fonction de la taille du lot ainsi que le nombre de non-conformité acceptable sur cet échantillon. On parle alors de NQA (niveau de qualité acceptable) car si le nombre de non-conformité dans l'échantillon dépasse ce NQA, le lot est rejeté car la qualité étudiée à travers un échantillon est jugée insuffisante.

Dans le cas de l'étude d'une variable, on utilise habituellement la carte de contrôle « moyenne » ou  $\bar{x}$ . Elle permet de voir comment évolue la moyenne de la caractéristique étudiée. Afin de mettre en place ce genre de carte, on utilise la moyenne de tous les résultats sur l'année passée afin d'avoir un historique. Puis on calcule la LCS (limite de contrôle supérieure) qui est égale à la moyenne  $+ 3\sigma$  et la LCI (limite de contrôle inférieure) qui elle est égale à la moyenne  $- 3\sigma$ . Une fois que la carte de contrôle est mise en place (cf. figure 9) il suffit simplement de placer les résultats au fur et à mesure sur le graphique et d'observer si une des tendances suivante se dessine.

- 7 points successifs présentant une tendance ininterrompue vers le plus ou vers le moins
- 7 points d'un même côté de la moyenne
- 3 points successifs supérieurs à  $+ 2\sigma$  ou inférieurs à  $-2\sigma$
- 1 point supérieur à  $+ 3\sigma$  ou inférieur à  $-3\sigma$

N.B :  $\sigma$  est l'écart type des valeurs mesurées

Si l'une de ces situations se présente, il faut intervenir sur le procédé au plus vite car ces résultats dit *OOT* risque de conduire à des résultats *OOS*. De cette façon, la mise en place de cette carte de contrôle permet d'anticiper les dérives.

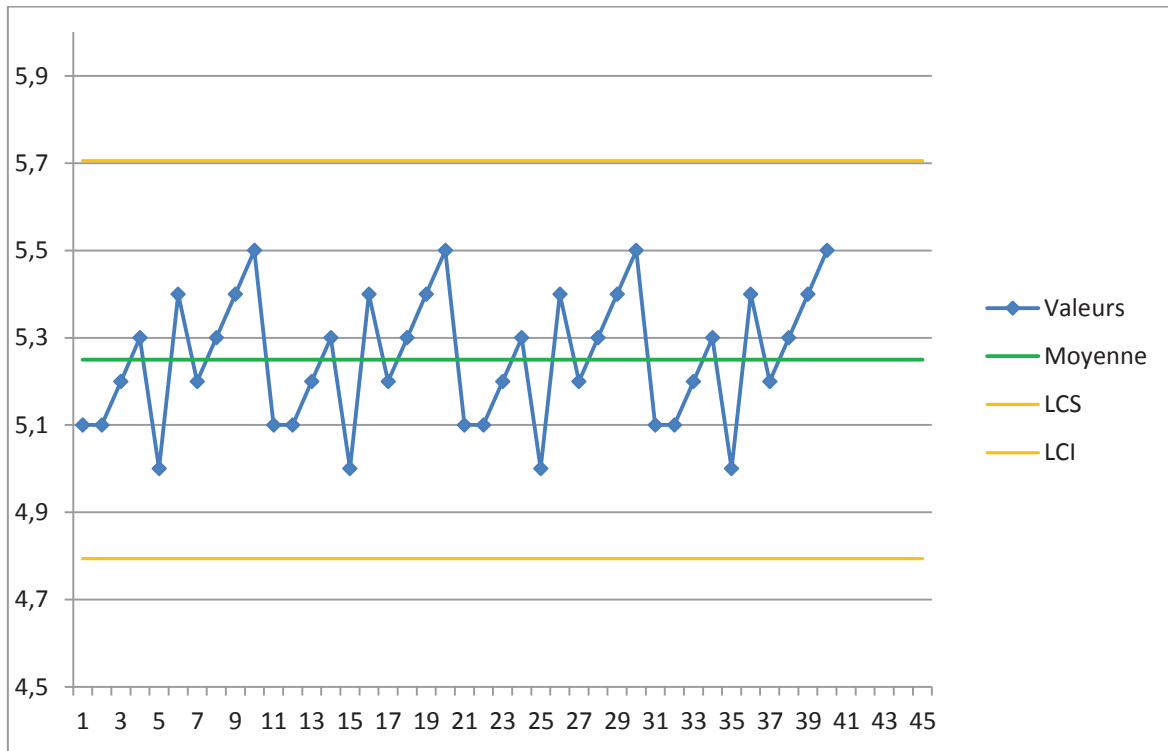


Figure 9 : Exemple de carte de contrôle



### **iii. Capabilité**

La capabilité d'un processus mesure le rapport entre la performance qui lui est demandée et sa performance réelle, c'est donc un degré d'acceptabilité de la variation de ces processus. Il s'agit de déterminer si les caractéristiques d'un produit correspondent aux spécifications du client définies dans un intervalle de tolérance. Les cartes de contrôle nous indiquent tout changement dans le processus, or un processus sous contrôle statistique peut très bien générer des produits non-conformes aux spécifications. En effet, les limites de contrôle de ces cartes sont fondées sur la moyenne et la variabilité de la distribution de l'échantillon et non pas sur les spécifications.

La stabilité d'un processus est une situation indépendante de la qualité. Une production peut être stable et en même temps comporter de nombreux défauts. Dans ce cas, le taux de défauts reste sensiblement constant. Ainsi, pour améliorer la qualité, il faut modifier le système dans son ensemble.

C'est pourquoi deux indicateurs permettant d'appréhender la notion de capabilité des processus sont mis en place:

C<sub>p</sub>: (ou indice de capabilité) compare la performance attendue et la performance obtenue

$$C_p = IT / DO = (L_s - L_i) / 6\sigma$$

C<sub>pk</sub>: (ou coefficient de capabilité) permet d'appréhender que les résultats sont bien centrés sur les spécifications.

$$C_{pk} = \min [L_s - X / 3\sigma, X - L_i / 3\sigma]$$

IT est l'Intervalle de Tolérance,

DO est la Dispersion Opérationnelle,

L<sub>s</sub> et L<sub>i</sub> sont respectivement les limites des spécifications

σ est l'écart type des valeurs mesurées (On utilise 6σ puisque 99.73% des résultats sont compris dans l'intervalle moyenne ± 3σ)

X est la moyenne des valeurs relevées

**Interprétation :**

Si  $C_p \approx C_{pk}$  alors le procédé est centré.

Si  $C_{pk} < 1$  : procédé non capable,

Si  $1 \leq C_{pk} < 1.33$  : le procédé est capable et donne un produit conforme

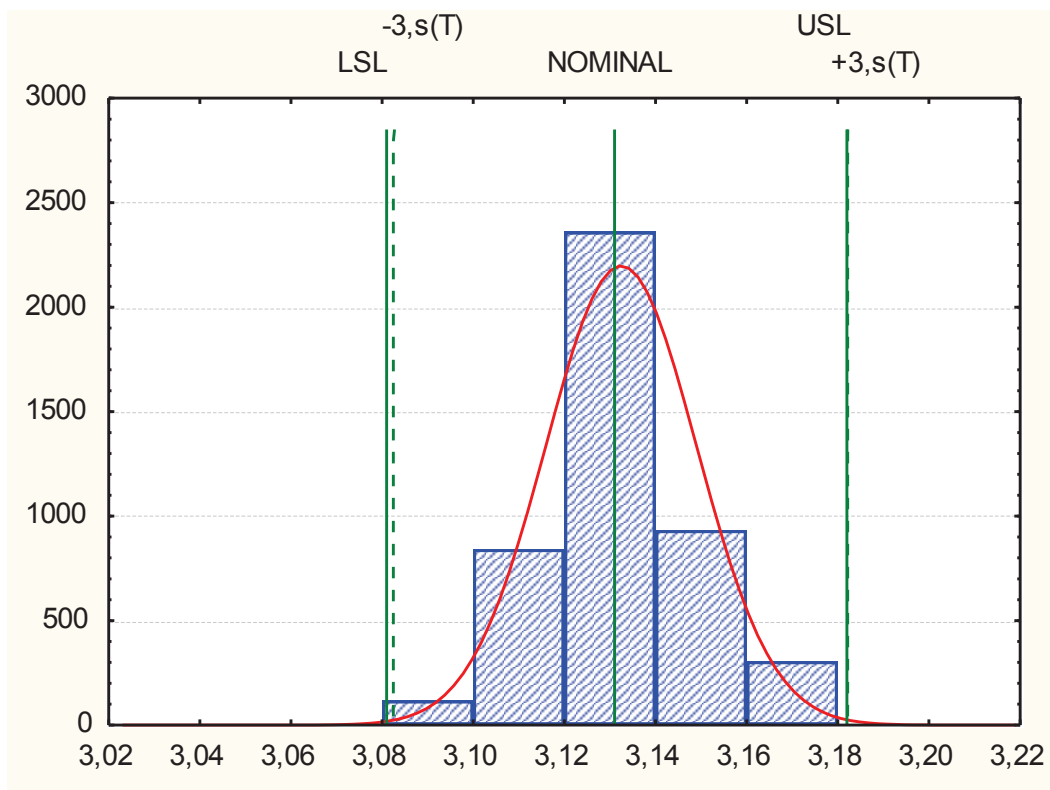
Si  $1.33 \leq C_{pk} < 2$  : la capabilité est très bonne.

Si  $C_{pk} \geq 2$  : la capabilité est excellente.

A minima, un procédé est considéré comme « capable » si  $C_{pk} > 1$ . Dans ce cas, la moyenne des résultats  $\pm 3\sigma$  sont compris à l'intérieur des spécifications, c'est-à-dire que statistiquement 99.73% des résultats obtenues sont conformes (soit 3 défauts sur 1000 produits fabriqués)

Dans le meilleur des cas, l'entreprise essaie de faire en sorte d'obtenir un  $C_{pk} > 2$  car dans ce cas on parle de concept du 6 sigma (c'est-à-dire 6 écart type de part et d'autre de la moyenne sont inclus dans les spécifications, il y a donc statistiquement 3.4 ppm de chance d'obtenir un résultat non conforme.

Dans ce cas le procédé est très bien maîtrisé.



**Figure 10: Exemple d'un procédé capable**

**Deuxième partie :**

**Aspects réglementaires et  
processus de réalisation de la  
Revue Annuelle Qualité**

### **III. La Revue annuelle qualité**

Bien que la Revue qualité produit ou PPR n'ait été clairement annoncée comme telle que depuis 2006 dans les BPF, on note cependant que le paragraphe 3 du chapitre 1 des BPF introduisait déjà dans les versions antérieures cette notion de revue. En effet, il est indiqué que « tout procédé de fabrication est clairement défini et revu systématiquement à la lumière de l'expérience ». On perçoit déjà à ce moment que même sans être citée, la notion d'amélioration continue était déjà présente.

La Revue Qualité Produit, également dénommée Product Quality Review (PQR) dans l'Union Européenne et Annual Product Review (APR) aux USA, consiste en une collecte importante de données quantitatives et qualitatives suivie d'une analyse de données. Il s'agit d'un document qualité dont le but est d'évaluer la maîtrise des procédés et de juger si des modifications sont nécessaires afin d'assurer le maintien de la qualité spécifiée des produits selon la réglementation en vigueur. Elle juge la répétabilité des procédés et permet de réaliser un bilan par produit des lots commercialisés sur une période déterminée depuis leurs fabrications jusqu'à leurs péremptions. Les revues annuelle qualité font partie intégrante du système qualité en tant qu'outil d'évaluation et d'amélioration continue, impliquant de nombreux services de l'entreprise.

Enfin, les revues annuelle qualité constituent une exigence réglementaire que ce soit pour l'Europe ou les États Unis. Ces documents étant opposables, ils servent régulièrement de point de départ lors d'une inspection, notamment par les autorités de santé (ANSM, FDA...).

#### **1. Historique de la Revue annuelle qualité**

Afin de prévenir les problèmes de qualité dans l'industrie pharmaceutique, les inspecteurs de la FDA ont intégrés dès 1978 dans le 21CFR part 211.180 l'exigence suivante : « *Les enregistrements doivent être conservés de façon à permettre l'évaluation, au moins annuellement, de la qualité standard de chaque produit pour déterminer le besoin de changement dans les spécifications ou dans les procédures de contrôle* ».

Bien que le terme de Revue annuelle qualité ne soit pas cité à l'époque, on retrouve cette notion qui ne sera reprise dans les BPF Européennes qu'en 2005 (applicable en 2006) avec l'introduction du terme PQR (Product Quality Review). Cette revue ne concerne à ce moment-là que les médicaments à usage humain et vétérinaire, aussi a-t-elle été reprise dans le chapitre 2.5 du texte ICH Q7 qui concerne uniquement les principes actifs. L'avantage de ce texte étant qu'il est commun aux trois grandes puissances de l'époque à savoir les États-Unis, l'Europe et le Japon.

On remarque alors que la notion de Revue annuelle qualité est très récente en France puisque les BPF Européennes de 2005<sup>1</sup> introduisant n'ont été transposées en droit français qu'en 2009. La version en vigueur de BPF parue au bulletin officiel Français est la version 2011/8bis datant de Juillet 2011, elle se compose désormais de 2 parties :

- Partie I : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain
- Partie II : Bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments (cette partie II reprend en grande partie les exigences de l'ICH Q7).

L'application des BPF est obligatoire en France pour tous les médicaments (au sens de l'article L5112 du Code de la Santé Publique), ainsi chaque fabricant de l'industrie pharmaceutique se doit de réaliser une Revue qualité annuelle pour chacun de ses produits.

## **2. Aspect réglementaire**

### **i. BPF Européenne (ch. 1.5) :**

*« Des revues qualité régulières périodiques ou continues de tous les médicaments autorisés, y compris ceux seulement destinés à l'exportation, doivent être menées afin de vérifier la répétabilité des procédés existants, la pertinence des spécifications en cours pour les matières premières et les produits finis, de mettre en évidence toute évolution et d'identifier les améliorations pour les produits et les procédés. De telles revues doivent normalement être menées et documentées chaque année et prendre en compte les revues précédentes. »*

**ii. GMP 21 CFR part 211.180 (e)**

*“Written records required by this part shall be maintained so that data therein can be used for evaluating, at least annually, the quality standards of each drug product specifications or manufacturing or control procedure”*

**iii. BPF Canadienne**

*« Un examen périodique ou continu de la qualité de toutes les drogues doit être effectué afin de vérifier l'uniformité des procédés existants, le caractère approprié des spécifications actuelles dans le cas des matières premières et du produit fini afin de déceler toute tendance et de déterminer les améliorations à apporter au produit et aux procédés utilisés. Généralement, cet examen doit être effectué et documenté annuellement. Les examens de la qualité peuvent être regroupés par type de produits (p. ex., formes posologiques solides, formes posologiques liquides, produits stériles, etc. lorsque cela est scientifiquement justifié).*

*Le service du contrôle de la qualité de l'importateur ou du distributeur doit s'assurer que l'examen est effectué rapidement.*

*Le cas échéant, il existe une entente entre les différentes parties impliquées (p. ex., l'importateur et le fabricant) qui décrit les responsabilités de chaque partie concernant l'élaboration et l'évaluation de l'examen de la qualité ainsi que la prise de mesures correctives et préventives.*

*Le service du contrôle de la qualité doit évaluer les résultats de cet examen et déterminer si des mesures correctives et préventives doivent être prises ou s'il convient de procéder à une revalidation. Les raisons de ces mesures correctives doivent être documentées. Les mesures correctives et préventives convenues doivent être mises en œuvre rapidement et efficacement. Des procédures facilitant la gestion et l'examen de ces mesures doivent être mises en place et leur efficacité doit être vérifiée au cours d'une auto-inspection. »*

**iv. Japanese GMP (guideline for drug products)**

*« Regular quality reviews of products should be conducted by the quality unit with the objective of verifying the consistency of the process. Such reviews should be conducted and documented at least annually. The results of this review should be evaluated and an assessment made of whether corrective action or any revalidation should be undertaken. When corrective actions are required, the reason should be documented. Agreed corrective actions should be completed in a timely and effective manner. »*

**v. ICH Q7 (Ch. 2.5)**

*"The results of this review should be evaluated and an assessment made of whether corrective action or any revalidation should be undertaken."*

*"Reasons for such corrective action should be documented. Agreed corrective actions should be completed in a timely and effective manner."*

**vi. ICH Q10 (Ch. 3.2.1)**

*"Pharmaceutical companies should plan and execute a system for the monitoring of process performance and product quality to ensure a state of control is maintained. An effective monitoring system provides assurance of the continued capability of processes and controls to produce a product of desired quality and to identify areas for continual improvement. The process performance and product quality monitoring system should:*

*Include feedback on product quality from both internal and external sources, e.g., complaints, product rejections, non-conformances, recalls, deviations, audits and regulatory inspections and findings"*

Les BPF Européennes apparaissent comme les plus exigeantes puisqu'on ne dénombre pas moins de 12 points à respecter scrupuleusement quand les autres normes n'en citent que quelques un. Parfois il est juste noté qu'une revue doit être faite annuellement sans plus de précisions. Ainsi, là où certaines réglementations imposent seulement de maintenir un niveau de qualité "acceptable", les BPF

Européennes cherchent avant tout l'amélioration constante de la qualité et la recherche d'une maîtrise totale des procédés.

Les textes ICH apportent des notions importantes. Par exemple, l'ICH Q7 traite exclusivement des Principes actifs (ou API: Active Pharmaceutical Ingredient) et apporte des précisions qui n'existent pas dans les BPF partie I (relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire). Néanmoins, la version 2011/8bis des BPF (parue en juillet 2011) intègre désormais une partie II traitant exclusivement des principes actifs et reprend en grande partie les exigences de l'ICH Q7. De la même façon l'ICH Q10 apporte des notions importantes notamment quant à l'implication de la direction dans toute la gestion de la qualité et particulièrement dans les revues périodiques.

Sur les différents textes étudiés, il ressort quelques points qui doivent impérativement être présents tel que la gestion des réclamations client, la revue des lots conformes ou non aux spécifications établies, une revue des contrôles en cours de production ainsi que la revue du programme de stabilité. Bien que ces paragraphes soient un minimum à inclure dans une revue annuelle qualité, ils permettent de faire un état des lieux sur l'année passée et de suivre les tendances qui ont pu apparaître.

Enfin on note que les BPF Européennes incluent des notions que l'on ne retrouve dans aucun autre texte telles que « une revue des variations d'autorisation d'AMM » ou encore « une revue des contrats et/ou cahier des charges techniques ».



## IV. Contenu de la revue annuelle qualité

### 1. La Revue annuelle qualité selon les BPF Européennes

Comme vu précédemment, le modèle Européen des Revues périodiques est le plus exigeant (cf. annexe 1) avec pas moins de 12 parties à intégrer. Ces points sont cités et analysés ci-dessous :

*« I. une revue des matières premières et des articles de conditionnement utilisés pour le produit, en particulier ceux provenant de nouvelles sources d'approvisionnement.*

→ Nécessité de connaître ses fournisseurs et ses matières premières y compris les articles de conditionnement afin d'avoir une meilleure reproductibilité et une qualité optimale. On retrouve ici un des huit principes abordés dans le management total de la qualité, à savoir une relation client fournisseur mutuellement bénéfique.

*II. une revue des contrôles en cours de fabrication critique et des résultats de contrôle des produits finis.*

→ Nécessité de maîtriser chaque instant des processus de réalisation, le contrôle des produits finis étant nécessaire mais pas suffisant. Un paramètre critique est un paramètre dont la variation doit impérativement être maintenue dans les limites définies puisqu'il a été jugé comme ayant un impact sur la qualité du produit. Ces résultats doivent être stables pour s'assurer de la reproductibilité du procédé.

*III. une revue de tous les lots non conformes aux spécifications établies ainsi que les investigations correspondantes.*

→ Nécessité de connaître les causes de refus de lots dans le but de mettre en place des CAPA efficaces. Il faut voir plus large que la cause de non-conformité, c'est pourquoi ici l'approche processus, le management par approche système, ainsi que l'approche factuelle pour la prise de décision sont indispensables. Ils permettent, en regardant le processus dans son ensemble d'identifier les causes réelles, cela amène à avoir une amélioration continue.

*IV. une revue de toutes les déviations significatives et des non-conformités, des investigations correspondantes et de l'efficacité des actions correctives et préventives prises.*

→ Nécessité de connaître les causes des déviations dans le but de mettre en place de CAPA efficace. De la même façon que pour la non-conformité des lots, l'approche processus du management est indispensable, on note cependant qu'ici, l'implication du personnel est indispensable pour identifier les causes racines des déviations.

*V. une revue de tous les changements intervenus sur les procédés ou sur les méthodes d'analyse.*

→ Nécessité de connaître à tout moment l'état des lieux de changement dans les procédés. Ce point permet de statuer a posteriori si l'approche processus s'est bien appuyée sur tous les éléments nécessaires à l'amélioration continue.

*VI. une revue des variations d'autorisation de mise sur le marché déposées, octroyées ou refusées y compris celles de dossiers pour les pays tiers (exportation seulement).*

→ Nécessité d'avoir une maîtrise du suivi des dossiers réglementaires en intégrant notamment la gestion des différentes zones climatiques.

*VII. une revue des résultats du programme de suivi de stabilité et de toute dérive de tendance.*

→ Nécessité de s'assurer que les produits suivent bien les mêmes tendances que les lots pilotes et qu'il n'y a pas de dérive en termes d'impureté et que le produit est toujours actif jusqu'à sa date de péremption. La notion d'orientation client prend ici tout son sens, puisqu'on doit prouver au client la capacité du produit à être identique à ses spécifications sur une période donnée.

*VIII. une revue de tous les retours, les réclamations et les rappels liés à des problèmes de qualité des produits ainsi que les investigations correspondantes.*

→ Nécessité de connaître les causes de retour/rappel de lot dans le but de mettre en place des CAPA efficaces. Autre principe du management total de la qualité évoqué ici, l'orientation client. La

capacité pour une entreprise à gérer efficacement les réclamations a un impact fort sur le ressenti du client.

*IX. une revue de la pertinence de toute autre mesure corrective antérieure relative au procédé de fabrication ou aux équipements.*

→ Nécessité d'évaluer l'efficacité des changements pratiqués sur les procédés et éventuellement la mise en place d'autres actions correctives. Un système qualité performant se doit de vérifier l'efficacité de ce qui a été fait.

*X. Dans le cas de nouvelles autorisations de mise sur le marché et de variations, une revue des engagements pris après mise sur le marché.*

→ Nécessité d'avoir un suivi efficace des engagements pris auprès des autorités. Autre principe de la qualité repris ici, il faut écrire ce que l'on va faire et faire ce que l'on a écrit.

*XI. le statut de qualification des principaux équipements et utilités tels que les systèmes de traitement d'air, de production et de distribution d'eau ou de gaz comprimés, etc...*

→ Nécessité de connaître le niveau de confiance que l'on peut avoir dans les différents équipements et utilités. De la même façon qu'un colosse au pied d'argile, un système de management total de la qualité ne peut pas reposer de façon pérenne sur des matériels non qualifiés.

*XII. une revue des contrats et/ou cahiers des charges techniques afin de s'assurer qu'ils sont à jour. »*

→ Nécessité de toujours être à jour dans la documentation technique en incluant éventuellement les changements réglementaires.

Ces 12 parties constitutives de la revue périodique produit ne sont cependant que le minimum requis et il est tout à fait imaginable qu'un laboratoire choisisse d'y intégrer d'autres points qu'il jugerait pertinents notamment dans le but d'améliorer ses connaissances des produits.

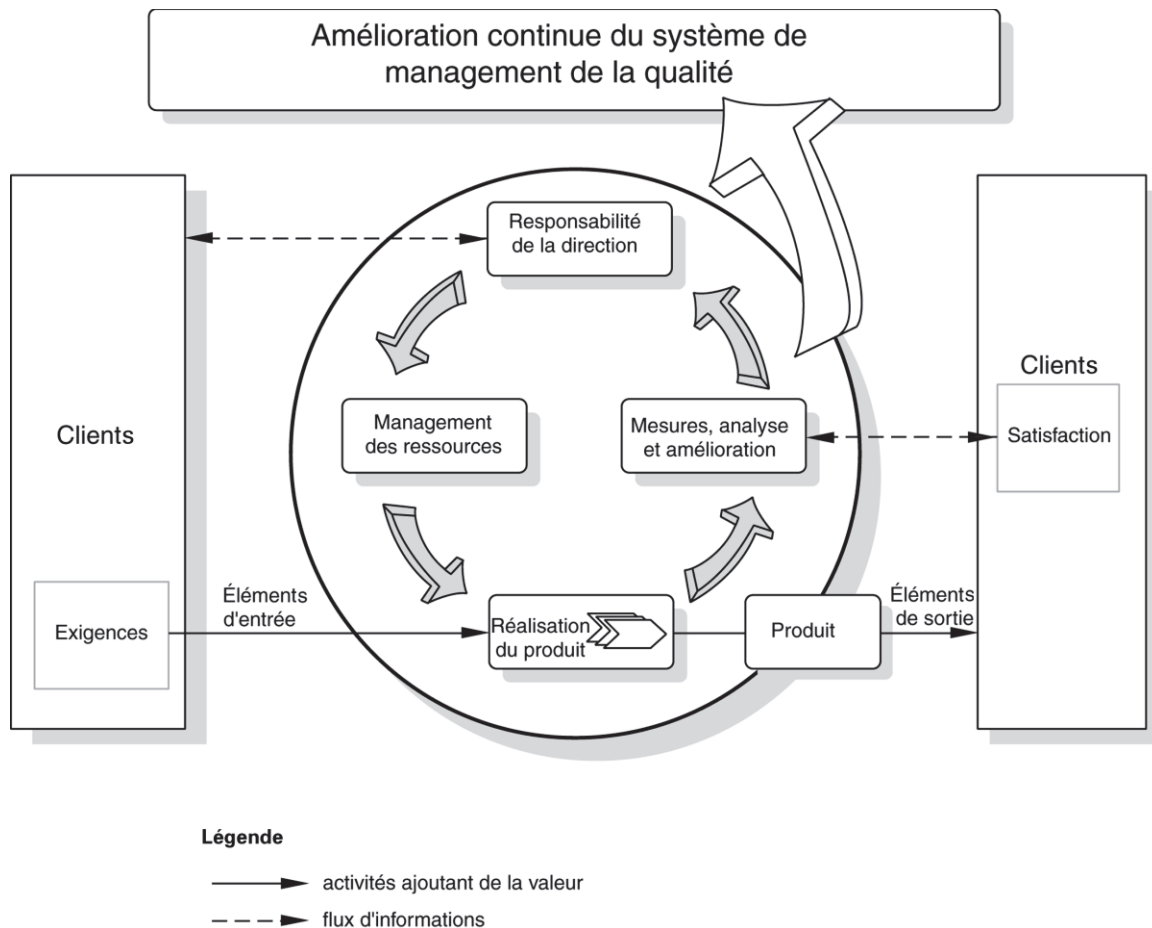
## **2. Objectifs de la Revue annuelle qualité**

L'objectif d'une Revue annuelle qualité est de garantir la reproductibilité du procédé de fabrication. Cela passe par l'évaluation des tendances afin d'anticiper d'éventuelles dérives et de déterminer si des changements dans les spécifications du produit ou dans les procédures de fabrication ou de contrôle sont nécessaires. De plus, elle permet de statuer sur la nécessité de mettre en place des *CAPA* et/ou de vérifier leurs efficacités. Elle va permettre de diminuer les coûts de non qualité ainsi qu'une diminution des risques pour la santé publique en limitant au maximum le nombre de rappels de lot.

Il s'agit donc d'un outil **d'évaluation et surtout d'amélioration continue**. Elle permet de fournir un haut niveau de confiance dans la qualité des produits ce qui démontre une forte orientation client et sert de point de départ à une relation client fournisseur mutuellement bénéfique.

### 3. Les Revue annuelle qualité : outil d'amélioration continue

Une revue qualité peut aisément être représentée au travers d'un processus au sens de l'ISO 9001. Les données d'entrée seraient les données brutes collectées sur une année et les données de sorties une Revue annuelle qualité complète.



**Figure 11: schéma de principe de l'amélioration continue selon l'ISO 9001**

Si l'on décompose le processus de la réalisation d'une revue annuelle qualité on note que:

- Le processus de réalisation lui-même se divise en 4 phases majeures dont l'ordre devra être strictement respecté : planifier ; agir ; contrôler et réagir. On retrouve ici le PDCA (cf. figure 12). ou Plan ; Do ; Check ; Act (prévoir, faire, vérifier et réagir) formant la roue de Deming



**Figure 12: Roue de Deming de l'amélioration continue**

En suivant ces étapes on comprend l'importance d'anticiper les Revue annuelle qualité afin d'avoir un planning clair des actions à effectuer et des délais à respecter. Vient ensuite l'étape de réalisation qui peut mettre en jeu de nombreuses personnes de différents services. Puis l'étape de vérification qui se fait à différents niveaux, que ce soit la vérification de l'exactitude des données brutes (double contrôle), des formules de calcul ou alors la vérification dans un sens plus large où l'on confronte le produit fini (au sens de l'ISO, ici la revue qualité) avec son historique, l'état de l'art... Vient enfin l'étape de réaction où, à la façon d'un retro-contrôle on doit évaluer la nécessité de mettre en place des actions.

- les clients au sens de l'ISO seront de deux types :
  - Les clients internes, tous les services impliqués dans la réalisation de la revue qualité. Il est également possible que ces services se servent de ces revues pour suivre les évolutions ou tendances qui pourraient se dégager des processus de réalisation des produits.
  - Les clients externes quant à eux seront par exemple les autorités de tutelles (ANSM, FDA...), ou des acheteurs/utilisateurs des produits et/ou services.

- Les exigences des clients sont dans ce cas les textes réglementaires mais on peut également y joindre les besoins spécifiques que pourraient avoir les clients internes par exemple des analyses statistiques de tendance.
- La satisfaction des clients va se mesurer notamment au travers des audits.
- La mesure, analyse et amélioration va se faire essentiellement via le retour des clients et aussi par comparaison avec la revue de l'année précédente.
- La responsabilité de la direction telle que décrit dans l'ICH Q10 est indispensable dans cette démarche, notamment à travers son leadership (savoir prioriser les actions, motiver ses équipes, obtenir de tous l'adhésion au projet...) et sa capacité à pratiquer un management par approche système. En effet elle prévoit que *« la Direction doit à interval planifié, revoir le système de management de la qualité de l'organisme pour assurer qu'il demeure pertinent, adéquat et efficace. Cette revue doit comprendre l'évaluation des opportunités d'amélioration et de modifier le système de management de la qualité, y compris la politique qualité et les objectifs qualités »*. Elle se doit d'avoir une vision globale et transversale de l'activité de réalisation des revues qualité.
- Selon les besoins et les opportunités d'amélioration, la direction évalue les ressources nécessaires à la réalisation du produit dans des conditions optimales.

Dès lors on voit que la revue qualité n'est plus un document obligatoire, souvent décrit comme un processus long, coûteux et sans valeur ajoutée, mais un formidable outil de suivi ainsi qu'une vitrine sur la capacité d'une entreprise à satisfaire ses clients en instaurant un haut niveau de confiance dans les produits fabriqués.

# **Troisième Partie :**

# **Amélioration continue d'une**

# **revue annuelle qualité**



## **4. Procédé de réalisation des Revues annuelle qualité sur un site de production Pharmaceutique**

### **i. Introduction**

Si la réglementation en vigueur nous offre de nombreux points de vue sur ce que doit contenir une Revue Annuelle Qualité, elle ne dit rien en revanche sur la façon de répondre à ses exigences. Aussi cette partie du mémoire va particulièrement s'intéresser à la réalisation de la Revue Annuelle Qualité sur un site de production pharmaceutique conformément aux différentes réglementations. Elle traitera également des outils ainsi que des moyens qui ont permis d'améliorer à la fois la Revue et son procédé de réalisation.

### **ii. Flux de constitution d'une revue annuelle qualité**

Actuellement les revues rédigées sur le site comptent 23 annexes (cf. annexe 13). Le procédé de réalisation des revues comprend plusieurs étapes. Ces étapes peuvent se décomposer selon le modèle DMAIC : Define, Measure, analyse, Improve et Control (cf. figure 13). Ce modèle représente une méthode a déployée dans un ordre chronologique dans le but d'améliorer un processus de réalisation.



Figure 13: Schéma de principe de la méthode d'amélioration continue DMAIC

➤ **Define : Définir**

Tout d'abord la direction qualité doit définir un planning prévisionnel annuel de réalisation des revues incluant la liste des produits, la fréquence des revues, les périodes prises en compte, le choix des éléments spécifiques ainsi que les décisions prises suite aux précédentes revues. Très tôt dans l'élaboration de ce planning, il est indispensable de prendre en compte les concepts qui sont repris dans les textes ICH Q8 (Pharmaceutical development) et Q9 (Quality risk management). Une fois intégrées, ces deux notions vont permettre de prendre en compte tous les aspects critiques en amont de la revue et d'évaluer leurs criticités. Par exemple si l'entreprise a une présence internationale, il serait intéressant de réaliser une revue qualité qui réponde aux exigences de toutes les normes au risque de devoir faire plusieurs fois une revue pour un même produit.

Ce plan annuel de réalisation des revues est ensuite diffusé à l'ensemble des services concernés afin qu'ils soient prévenus de leurs tâches à accomplir. Ces services sont au nombre de neuf :

- L'Assurance Qualité opérationnelle
- La Production
- Le Conditionnement
- Le Laboratoire de contrôle qualité
- L'Assurance Qualité microbiologie
- Les Affaires Réglementaires
- L'Assurance Qualité technique
- La Métrologie
- La Logistique

La répartition des annexes selon les services se trouve dans les annexes 3 et 4

➤ **Measure : Mesurer**

Les services prenant part dans la réalisation de la revue qualité délègue une personne pour rédiger les annexes demandées, puis elle sont vérifiées et approuvées par le chef de service et transmises aux *Product Owners* (responsable de produit).

➤ **Analyse : Analyser**

Une fois que toutes les annexes ont été récupérées les *Product Owners* se chargent de rédiger une synthèse générale de toute la revue. Cette synthèse reprend tous les évènements marquants de la revue que ce soit en termes de déviation, tendance, réclamation...

On remarque alors que le rôle du *Product Owner* est essentiel car il est le seul à avoir une vue globale de toute la revue. Il doit pouvoir mettre en évidence une récurrence dans les déviations de production ou dans les résultats d'analyses hors spécifications. Son analyse devra statuer sur l'état de validation du procédé et de la pertinence des *CAPA* mises en place précédemment.

➤ **Improve : Améliorer**

Il devra également proposer après une réunion avec les différents responsables des services concernés les *CAPA* qui devront être mises en place suite à cette revue qualité. Ces propositions, ainsi que l'approbation du plan de réalisation des revues qualités, et le suivi des indicateurs de performance et de pilotage seront évalués lors d'une réunion qualité ou « Quality Council »

➤ **Control : Contrôler**

Enfin, la revue annuelle qualité est vérifiée par les responsables des secteurs concernés, par l'AQ opérationnelle puis elle est approuvée par le directeur de production et par le directeur qualité.

**Cas particulier :**

Il existe aussi des revues dites allégées dans le cas où il n'y a pas eu de production du produit considéré pendant la période. Les seuls services acteurs dans la réalisation de cette revue sont :

- L'Assurance Qualité Opérationnelle
- Le Laboratoire de Contrôle Qualité
- L'Assurance Qualité microbiologie

La liste des annexes présentées dans une revue allégée est disponible dans l'annexe 4

**Devenir de la revue :**

La revue annuelle qualité signée est diffusée en version papier à la direction qualité et est disponible sous le réseau en consultation conformément à la procédure en vigueur.

Elle sera archivée jusqu'à la date péremption du dernier lot produit majoré d'un an.

**iii. Réalisation de la partie Contrôle qualité d'une revue**

Dans la cadre de ce mémoire, nous allons particulièrement nous intéresser aux annexes en relation avec le laboratoire de contrôle qualité. Dans une revue normale, ces annexes sont au nombre de 5 et se détaillent comme suit :

- Analyses physico-chimiques à libération : sont inclus tous les résultats des tests physico-chimique effectués pour pouvoir libérer le lot (par exemple : coloration, limpidité, pH, volume de remplissage...) durant la période considérée. Ces résultats sont compilés sous forme de tableau de données et sous forme de graphique pour les variables quantitatives.
- Analyses biologiques et microbiologiques à libération: sont inclus tous les résultats des tests biologiques et microbiologiques effectués pour pouvoir libérer le lot (essai de stérilité, comptage particulière, dosage des endotoxines) durant la période considérée.
- Déviations Physico-chimiques : sont inclus toutes les déviations majeures ou critiques d'origine physico-chimique durant la période considérée.
- Déviations biologiques et microbiologiques : sont inclus toutes les déviations majeures ou critiques d'origine biologique ou microbiologique durant la période considérée.
- Suivi des lots mis en stabilité: sont inclus tous les résultats des analyses physico-chimiques, biologiques et microbiologiques effectués sur les lots mis en stabilité. Ces résultats sont compilés sous forme de tableau et sous forme de graphique pour les variables quantitatives.

La rédaction de ces annexes se fait en plusieurs étapes critiques selon une procédure définissant les rôles et responsabilités (cf. figure 14). Ces étapes sont

- Collecte des données brutes via différentes sources telles que SAP, LIFT, LIMS, tableau Excel
- Retranscription des données brutes dans une table Excel où les lots sont placés par ordre chronologique de production.
- Analyse des résultats (moyenne, minimum, maximum, écart-type...) des tendances et création de graphiques pour chaque paramètre (pour les variables quantitatives) via Excel ou Statistica (logiciel permettant de faire des analyses statistiques des données). Comparaison des résultats et des tendances avec ceux de l'année précédente afin de juger de l'efficacité des *CAPA* ou la nécessité d'en mettre en place
- Rédaction de l'annexe en incluant les données brutes sous forme de tableau Excel, les tendances et les graphiques
- Rédaction des conclusions et comparaison avec les conclusions de l'année précédente. Cette étape de comparaison avec l'exercice précédent est essentielle, puisque c'est elle qui va définir la stabilité du procédé dans le temps ainsi que l'efficacité des *CAPA* mise en place.
- Vérification du contenu de l'annexe par le responsable de secteur.
- Signature de l'annexe par le responsable de secteur et par le rédacteur.
- Transfert au *Product owner* ou au responsable de la revue pour compilation.

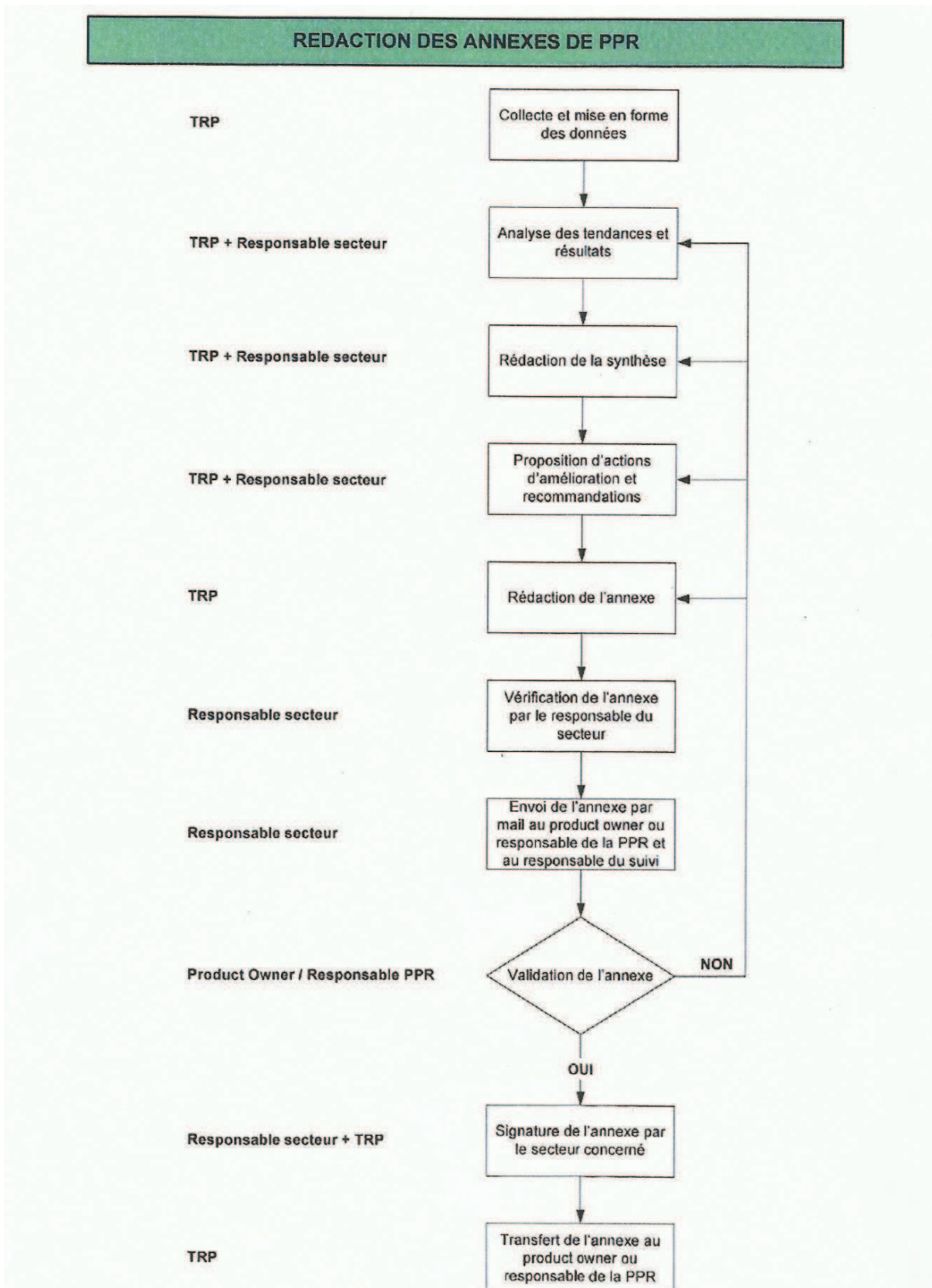


Figure 14: Processus de réalisation d'une annexe du laboratoire de contrôle qualité

Afin de s'assurer de la conformité des annexes du laboratoire de contrôle qualité, chaque rédacteur se doit vérifier la conformité de son travail avec une liste des points à contrôler (cf. annexe 5) sur laquelle figurent les éléments à intégrer selon le type d'annexe. Cette vérification permet de s'assurer de l'intégrité des éléments nécessaires à la revue ainsi qu'une meilleure homogénéité entre les rédacteurs.

Ces annexes sont ensuite revues et corrigées par le responsable de l'unité stabilité puis transmises à la personne ayant la charge de la revue (le plus souvent, il s'agit d'un *Product Owner*) afin de rédiger une synthèse globale recouvrant les événements notables sur une année de production.

## V. Problématique

Lors du déroulement du procédé de réalisation des revues, et spécialement des annexes laboratoires, plusieurs contraintes apparaissent :

- Tous les acteurs de la revue n'ont pas le même temps dédié à la réalisation des revues. Cela explique que certains services mettent à disposition les annexes dont ils ont la charge en retard faute de temps.
- Tous les acteurs ne sont pas encore convaincus de l'utilité des revues périodiques et le vivent comme une contrainte.
- Certains services interviennent dans toutes les revues alors que d'autres sur quelques-unes seulement.
- Des annexes sont plus conséquentes que d'autres. Ainsi là où certaines annexes font quelques pages avec peu de données tandis que d'autres (par exemple les annexes du laboratoire de contrôle qualité) peuvent faire jusqu'à 262 pages.
- Il y a une grande hétérogénéité dans les sources de données brutes (dossier de lots, SAP, LIMS, LIFT, fichier Excel personnel...)
- Les informations étant parfois retranscrites de façon manuscrite, un double contrôle est indispensable afin de s'assurer de l'intégrité de celles-ci.
- La transformation des données brutes en données exploitables peut être longue, de plus le personnel doit être formé à cela.
- L'interprétation des données exploitables n'est pas toujours uniforme (par exemple l'interprétation d'une tendance n'est pas la même quand on produit 3 lots dans l'année ou 100).
- La revue en elle-même peut faire jusqu'à 433 pages d'où une lisibilité extrêmement limitée.

Dans l'état actuel, les revues qualité sont vécues comme de véritable contrainte car longues et difficiles à produire. Elles sont donc peu agréables à lire et les tendances importantes sont masquées par une trop grande quantité de données. Elles ne sont donc pas utilisées comme un outil d'amélioration continue.



Au vu de ces problématiques, il paraît évident que certains changements s'imposent pour diminuer le temps nécessaire à la rédaction des revues afin d'augmenter leurs lisibilités et donc leurs utilités.

Produit	Annexes 15 et 16 (contrôles à libération)		Annexes 19 (stabilité)		Charge de travail estimée.
	Nombre de lot	Nombre d'analyse	Nombre de lot	Nombre d'analyse	
Produit 1	75	11	16	10	300 H
Produit 2	46	11	12	10	180 H
Produit 3	37	6	19	10	170 H
Produit 4	305	6	31	10	300 H
Produit 5	27	14	NA		140 H
Produit 6	83	5	NA		200 H
Produit 7	62	5	NA		50 H
Produit 8	93	4	NA		50 H

Figure 15: Synthèse du temps nécessaire à la rédaction des annexes du laboratoire de contrôle

## **VI. Atelier Revue Annuelle Qualité**

Dans le but résoudre ces problématiques et améliorer à la fois nos revues et nos méthodes de réalisation, nous avons organisé un atelier multi métiers de 2 jours. Y étaient présents les responsables des services en charge de la rédaction des revues, les techniciens en charge de la rédaction des annexes, les *Product owners* ainsi que deux intervenants du groupe afin de aider dans notre démarche. Nos attentes étaient nombreuses, mais les points que nous avons estimés comme fondamentaux étaient :

- Réduction du temps nécessaire à la rédaction de la revue
- Réduction de la taille de la revue
- Fiabilisation de l'utilisation de nos données brutes
- Implication de tous les acteurs dans la réalisation de la revue

### **1. Données d'entrée :**

Durant presque une demi-journée nous avons fait un « brainstorming » (réunion d'un groupe pluridisciplinaire dont le but est de provoquer la créativité par l'émulation). Pour cela, on commence toujours par la définition claire de l'objectif de l'étude qui doit être acceptée de manière consensuelle. Puis chaque membre du groupe évoque tous les éléments concernant le sujet qui lui passe par la tête sans aucune retenue. Il est important de noter que la critique des idées est INTERDITE pendant le déballage car cela aurait pour effet de stopper l'émulation. L'animateur inscrit les idées au fur et à mesure qu'elles sont exprimées et les affiche sur un mur par exemple au moyen d'adhésif repositionnable.

Ainsi nous avons obtenu les points suivants :

- Définition du procédé
- Définition des sources de données
- Définition des temps moyens de réalisation
- Définition des points bloquants

## 2. Processus

Durant cet atelier, les intervenants nous ont fait utiliser de nombreux outils qualité afin de mieux définir nos besoins et attentes dans le but de trouver des solutions adaptées.

Nous avons commencé par l'utilisation du « QQQQCCP ». Avec cet outil, on se pose les questions « Qui, Quoi, Ou, Quand, Comment, Combien et Pourquoi » dans le but de définir une situation dans son ensemble sans omettre des points qui pourraient être importants.

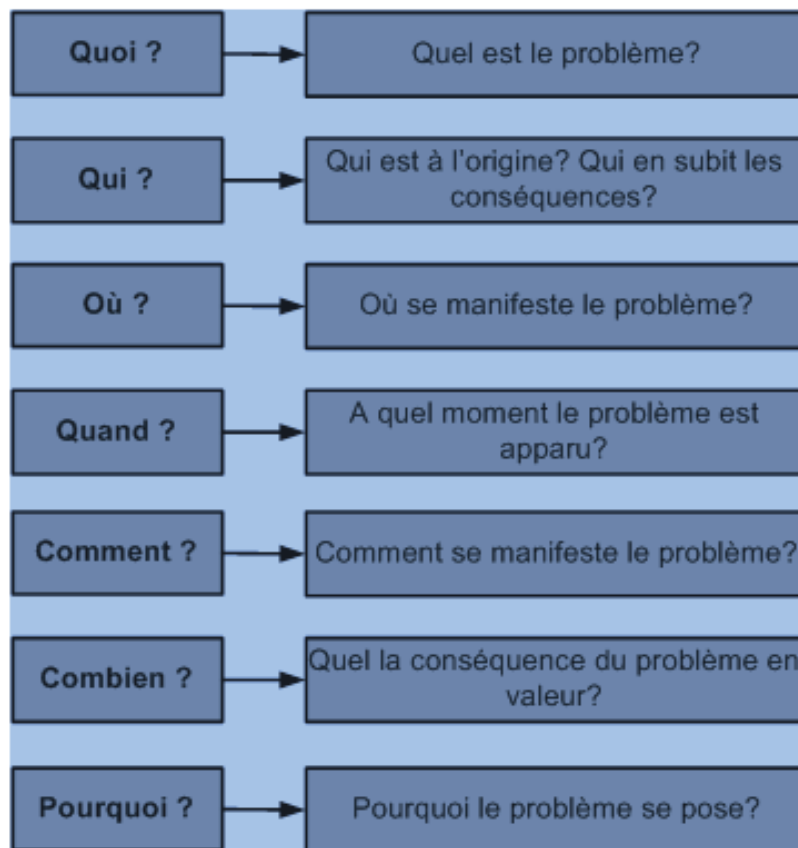


Figure 16: Tableau récapitulatif du QQQQCCP

Puis nous avons utilisé l'outil appelé diagramme en arête de poisson ou diagramme d'Ishikawa, qui permet de définir toutes les origines potentielles d'un problème ou d'une situation. En règle générale, nous utilisons comme origine les 5M (Méthode, Milieu, Machine, Main d'œuvre, Matière), mais nous pouvons y ajouter d'autres M (Mesure, Monnaie...). Dans le cas présent nous y avons rajouté un M pour Management.

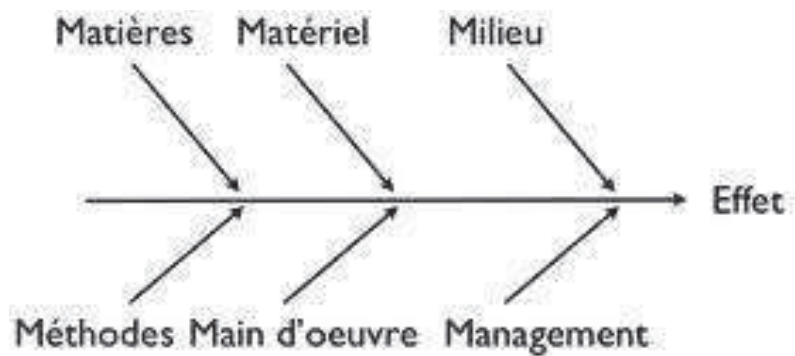


Figure 17: Diagramme d'Ishikawa

Une fois les origines des causes identifiées, nous avons utilisé un dernier outil appelé « 5 pourquoi » qui permet à partir d'une origine potentielle, de connaître la cause racine du problème.

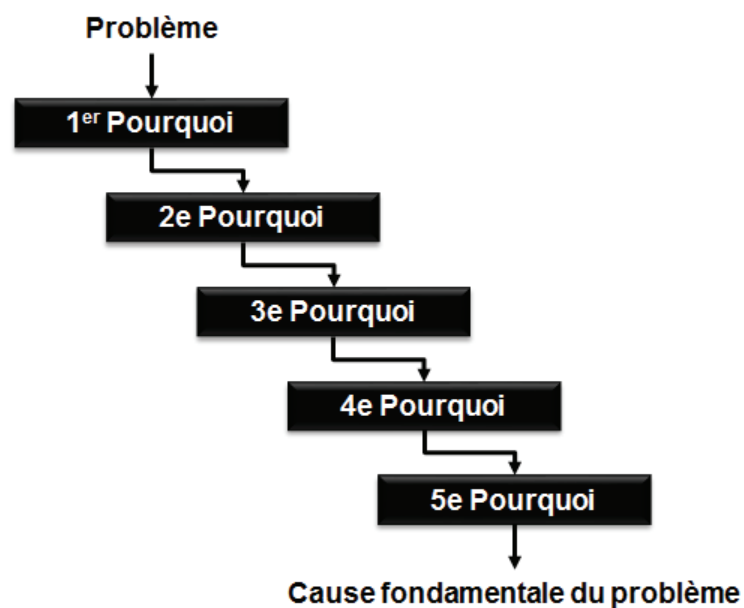


Figure 18: Schéma de fonctionnement des "5 pourquoi"

Suite à cela, nous avons pu proposer de nombreuses idées d'amélioration du procédé de réalisation des revues. Certaines étaient réalisables à court ou long termes, d'autres avec un investissement ou non, aussi dans un second temps on choisit lesquelles pourraient être mises en place en appliquant une grille de notation simple :

- Doit être en accord avec les réglementations (ANSM, FDA...)
- Doit être facile à mettre en place
- Doit être réalisable sans augmenter les délais
- Doit avoir une valeur ajoutée pour le site
- Doit être comprise par chacun de protagonistes

De cet atelier il ressort 8 idées d'amélioration qui ont toutes été confrontées aux critères définis ci-dessus, et donne le tableau suivant (cf. figure 19):

**Figure 19: Tableau récapitulatif des solutions proposées/ critère à respecter**

		Critères à respecter				
		Accord avec les Réglementations	Facile à mettre en place	Ne pas augmenter les délais	Valeur ajoutée pour le site	Comprises par les protagonistes
Solutions proposées	Changer la trame des Revues	✓	✓	✓	✓	NA
	Mieux définir le responsable de certaines annexes de Revues	✓	✗	✓	✓	✓
	Prioriser les Revues au niveau managérial	✓	✓	✓	✓	✓
	Utiliser des indicateurs hebdomadaires	NA	✓	✓	✓	✓
	Modifier les rapports mensuels	✓	✓	✓	✗	NA
	Mettre en place des analyses de tendance dans certains secteurs dans le but de définir les paramètres à intégrer aux PPR	✓	✗	✓	✓	✓
	Fournir des ressources supplémentaires dans les secteurs les plus impactés	NA	✗	✗	✓	✓
	Redéfinir le contenu des annexes	✓	✗	✓	✓	✓

Nous remarquons alors qu'une seule solution remplit tous les critères : prioriser les revue annuelle qualité au niveau managérial, on retrouve ici la notion fondamentale de l'implication de la direction telle que décrite dans l'ISO 9001 ou dans le texte ICH Q10.

Néanmoins les autres solutions bien que ne remplissant pas tous les critères ont été jugées intéressantes car apportant un gain potentiel.

### 3. Données de sortie :

Suite à cet atelier et conformément aux critères que nous avons définis, les solutions choisies impactant les annexes dépendant du laboratoire de contrôle et leurs gains attendus sont dans le tableau ci-dessous:

Solution retenues	Gain			
	Diminution du temps de réalisation	Diminution de la taille des annexes	Facilitation de la comparaison de données	Amélioration de la lisibilité
Rassembler les résultats de plusieurs présentations (plusieurs volumes d'un même produit) dans un seul graphique lorsque cela est possible	✓	✓	✓	✓
De ne plus faire apparaître les données brutes dans des tableaux (sauf pour les variables discrètes) mais seulement des graphiques	✓	✓	✗	✓
Ne plus utiliser des données d'ancienne période pour avoir un nombre de donnée significatif	✓	✓	✗	✓
D'intégrer les annexes déviations dans les autres annexes analytiques.	✗	✗	✓	✓
De faire une conclusion par analyse et non plus une conclusion générale à la fin de l'annexe	✗	✗	✓	✓
Inclure uniquement les résultats hors spécification ayant générés une déviation	✓	✓	✗	✓
Suppression d'annexes inutiles (ex: Formule du produit)	✓	✓	✗	✓

Figure 20: Tableau récapitulatif des solutions retenues concernant les annexes du laboratoire

Toutes ces actions ont eu un impact très positif sur la rédaction des revues annuelles qualité. En effet, leurs mises en place ont été très rapides et simples. Ainsi, les annexes laboratoires de la revue d'un des gros produits du site ne représentent plus que 119 pages (contre 262 en 2009) soit une diminution de presque 55% du volume des annexes laboratoires. Ceci tout en préservant l'intégrité des informations indispensables. On note un gain de temps de rédaction important et surtout une lisibilité accrue de la revue en supprimant des informations qui étaient présentes en doublon (telle que les données brutes dans des tableaux reprises ensuite dans des graphiques) et en facilitant la comparaison des résultats des différents volumes de remplissage lorsque cela est pertinent.

Grâce à ces modifications nous avons pu augmenter notre réactivité et donc notre capacité à anticiper les dérives notamment par la mise en place de *CAPA* adéquates.



# **Quatrième partie :**

## **Mise en place d'un nouveau requêteur de donnée brute**

## **VII. LIFT**

Au mois de Janvier 2011, le site industriel a décidé de changer de logiciel de gestion des données au laboratoire afin de pouvoir entre autres relier directement le matériel aux analyses. Ceci dans le but de réduire les risques d'erreurs induits par les retranscriptions manuelles, c'est pourquoi nous sommes passés du LIMS à LIFT.

LIFT est un logiciel qui permet de gérer toutes les analyses physico-chimiques, microbiologiques (cf. annexe 14), ainsi que les études de stabilité. Il se présente sous forme d'une page web où l'utilisateur doit cliquer sur l'action qu'il veut réaliser (créer des échantillons, entrer des résultats, gérer des études de stabilités). Il est donc possible à tout moment de consulter un résultat ou une étude en cours. Grâce à LIFT, on s'affranchit de toutes retranscriptions manuelles et donc des erreurs qui peuvent en résulter. Chaque résultat doit subir un double contrôle et être approuvé par un manager d'où une grande confiance dans les données.

Enfin LIFT est un logiciel sécurisé répondant aux exigences des différentes réglementations quant à la sécurité des données. Il existe par exemple différents profils selon les actions à réaliser et leurs criticités incluant :

- Un système de gestion des mots de passe
- Un système de « e-signature » (signature électronique)
- Un système d'enregistrement des données
- Un système de suivi de modification des données (appelé audit trail)

Ce logiciel répond ainsi aux exigences du 21CFR part 11 ainsi qu'à la LD 11 des BPF (Systèmes informatisés), du point de vue de la protection des données informatiques.

Il est à noter que pour l'instant toutes les fonctions du logiciel ne sont pas encore exploitées sur le site de production. Ces fonctions sont :

- Les rapports de tendance
- la gestion des stocks
- la gestion des sorties d'analyses

Ces fonctions ne sont pas indispensables à une utilisation en routine ce qui explique pourquoi elles n'ont pas été déployées dans un premier temps mais elles le seront prochainement.

Cependant, même si LIFT offre une diminution du risque d'erreurs humaines et un haut degré de sécurité des données, il n'est cependant pas aisé d'accéder aux informations. En effet la consultation des résultats ne peut se faire que lot par lot et il n'y a pas à l'heure actuelle de possibilité d'extraire facilement les données du LIFT. On peut donc très difficilement suivre les évolutions et les tendances dans les résultats physico-chimiques et microbiologiques ce qui diminue notre capacité à réagir promptement en cas de dérive.

Il existe néanmoins une possibilité de faire une extraction des résultats contenus dans le LIFT. Cela se fait via une base de données appelée ODS.

## **VIII. ODS**

ODS est une base de données puissante où sont stockées absolument toutes les données du LIFT (cf. annexe 17) et de SAP (soit plusieurs milliers de résultats analytiques). L'inconvénient majeur est que l'on ne peut pas appliquer facilement de filtre sur ces données. Or comme cette base contient une quantité énorme de données il n'est pas aisé d'obtenir les informations voulues en temps et en heures. Il nous est ainsi apparu que cette base serait pratiquement inutilisable pour faire les compilations de résultats nécessaires à la réalisation de la revue qualité.

Pour un besoin ponctuel, il est toutefois possible d'exporter ces données dans une table Excel. Cette extraction peut être longue, de plus si la recherche dépasse quelques données le système sature et ne donne pas de résultat.

Il est important de noter qu'ODS est une base de données validée (au sens BPF du terme : c'est-à-dire que l'on a établi la preuve, en conformité avec les principes de bonnes pratiques de fabrication, que sa mise en œuvre permet réellement d'atteindre les résultats escomptés), ce qui fait que parfois il peut être utile de l'utiliser notamment dans le cadre d'une demande réglementaire.

Toutefois, il nous est apparu que si nous voulions conserver l'utilité de nos revues qualité sans rallonger nos délais de rédactions, il nous fallait un outil puissant d'extraction des données brutes.

## **IX. Mise en place d'iDRS**

### **1. Contexte**

Avant la mise en place du logiciel LIFT, les données analytiques étaient rentrées soit dans le LIMS (pour les données de stabilité) soit dans SAP (pour les données libératoires).

Pour récupérer les données qui nous étaient utiles dans le LIMS, il fallait soit directement visualiser ces données dans le LIMS soit utiliser un requêteur appelé BI-Query. Ce dernier est capable de récolter les données sur une période définie pour un code produit. Il est également possible de rajouter les conditions de stabilité. Enfin ces données étaient transférées sur un fichier Excel.

De la même façon, il existe une requête sur SAP qui permet de récupérer tous les résultats pour un produit sur une période donnée puis de les transférer sur Excel.

Depuis la mise en place de LIFT, les données libératoires ne sont plus renseignées dans SAP et malheureusement, BI-Query n'est pas utilisable avec LIFT.

Ainsi afin de palier à la « perte » de ces outils qui simplifiaient et surtout diminuaient le temps nécessaire au recueil des données brutes, nous avons décidé de prendre un nouveau requêteur de données brutes fonctionnant avec LIFT

### **2. Définition des besoins :**

Au vu de la quantité des données nécessaires à la rédaction des revues annuelle qualité, il apparaît immédiatement que cette situation n'était pas envisageable sur le long terme car l'utilisation de LIFT seul pose les problèmes suivants :

- Beaucoup de temps nécessaire pour récupérer toutes les données utiles
- Possibilité de faire des erreurs lors du report des valeurs
- Vérification plus longue et moins facile

Nous avons donc avec les différents services concernés ainsi que les *Product Owner* émis nos besoins quant à l'utilisation de ce logiciel qui devra servir non seulement pour les revues annuelle qualité mais aussi pour toutes analyses de tendance nécessaire pour une meilleure compréhension de nos produits.

Il est donc ressorti que le nouveau logiciel devrait :

- Être simple d'utilisation (ce qui permet d'augmenter le nombre de personne pouvant utiliser le logiciel et diminuer les coûts de formation associés)
- Être capable de faire des extractions modulables selon les besoins (date à date ; par lot ; par produit ; par test...)
- Permettre de l'analyse de tendance (c'est-à-dire être capable de mettre les résultats quantitatifs sous formes de graphiques)
- Être capable de faire des analyses statistiques (notamment par l'utilisation d'outil graphique tel que le Pareto, le CuSum, faire des études de capabilité....)
- Être validé, afin de pouvoir présenter les résultats tel quels en cas de demande des autorités.
- Avoir un coût limité

Avec ces éléments et en collaboration avec un autre site du groupe qui utilise LIFT depuis un peu plus d'un an, un logiciel déjà en place à Évreux a été retenu, il s'agit d'iDRS.

*Amélioration continue de la Revue Annuelle Qualité Produit  
Vers une revue en temps réel*

<b>FINALITES</b>	<b>Gain de temps</b>	<b>Gain en fiabilité</b>	<b>Gain en réactivité</b>	<b>Aide à la planification</b>
<b>Rédaction des revues</b> - Extractions données par lot - Extraction données par test	x	x		
<b>Rédaction des rapports annuels</b> - Extractions données par lot	x	x		
<b>analyse de tendance d'études</b> de stabilités	x	x	x	
Établir le planning mensuel des sorties de stabilité à communiquer au laboratoire de contrôle				x
<b>compilation de données</b> de stabilité suite à des demandes ponctuelles : • Affaires. Réglementaires., • Déviations • AQ (Problème production)	x	x	x	
<b>Établir des indicateurs</b> - Nombre de lots prélevés/ analysés - Nombre de contrôle visuel sortis / analysés (contrôle annuel visuel) - Charge enceinte (si gestion des stocks dans LIFT)		x		
En cas de OOS/OOT à libération, les AQ op demandent une compilation de données des lots équivalents (ex : afin de libérer le lot le plus rapidement possible)	x	x	x	
Si problème lors de la production d'un lot (dépassement du temps de stérilisation / besoin de donnée)	x	x	x	
En cas de découverte de nouvelles impuretés, établir des compilations mettant en avant des données bien précises	x	x	x	
Lors du transfert des stabilités, besoin régulier de fournir des données	x	x	x	
<b>REQUETES NECESSAIRES</b>	<b>Gain de temps</b>	<b>Gain en fiabilité</b>	<b>Gain en réactivité</b>	<b>Aide à la planification</b>
Extraction résultats pour une période donnée	x	x	x	
Extraction résultats par lot	x	x	x	
Extraction résultats par code produit	x	x	x	
Visualisation des OOS	x	x	x	
Extraction des sorties prévues/ réalisées				x
Extraction par test	x	x	x	
Extraction par protocole	x	x	x	
Extraction par enceinte de stabilité		x		

Figure 21: Tableau d'expression des besoins et des gains apportés par iDRS

### **3. Réponse à nos besoins : iDRS**

iDRS est un requêteur capable d'aller chercher les données présentes dans LIFT et de les mettre en forme dans un rapport directement utilisable sans que l'utilisateur n'ait besoin de manipuler les données. Ces rapports peuvent contenir du texte, des graphiques, des analyses statistiques, des analyses de tendance.

N'étant pas le premier site de groupe à mettre en place ce logiciel, nous avons pu bénéficier du savoir-faire de nos confrères sur IDRS. De plus la licence du logiciel étant nationale, les deux sites peuvent se partager les frais de licence.

### **4. Validation informatique**

Avec l'utilisation d'un logiciel tel qu'iDRS se pose la question de la validation de système informatisé tel que défini dans les BPF dans la ligne directrice 11 ou dans le 21CFR part 11. Ces deux textes portent l'accent sur la sécurité du logiciel dans la protection des données, la gestion des accès et des mots de passe. Enfin ces textes insistent sur la traçabilité des modifications ainsi que l'enregistrement de l'identité des utilisateurs (audit trail).

Selon les BPF, "La validation doit être considérée comme une partie de l'ensemble du cycle de vie d'un système informatique. Ce cycle comprend plusieurs étapes qui sont la planification, la spécification, la programmation, les essais, la réception, la documentation, l'exploitation, le contrôle et les modifications".

La base de données ODS sur laquelle repose iDRS a été validée en respectant ce schéma qui garantit l'intégrité totale des données enregistrées. Cependant, il est à noter que iDRS n'a été validé (au sens BPF du terme) que partiellement, c'est ce qui fait qu'il n'est pas utilisable en l'état dans le cadre de demandes réglementaires tels que des dépôts d'AMM. Dans ce cas, les données devraient être extraites via ODS puis mises en forme ultérieurement. iDRS reste néanmoins utilisable dans le cadre des revues périodiques ce qui reste le besoin le plus prononcé pour un requêteur de données brutes.

## **5. Fonctionnement d'iDRS**

iDRS se présente sous la forme d'une page dans laquelle on peut ouvrir différents types de fichiers dont des tables extraites de LIFT (via ODS) ou des fichiers Excel. À partir de ces tables il est possible de monter des « requêtes » (cf. annexe 15) qui sont en fait une succession de filtres (cf. annexe 16) permettant de sélectionner les données utiles. Avec ces filtres, il est donc possible de ne conserver les résultats que pour un produit, ou un lot, ou un seul test. La finalité étant de combiner ces requêtes pour affiner au maximum les recherches. Il est possible de cumuler de nombreux filtres dans une même requête mais il a été décidé de détailler au maximum les requêtes afin de limiter les erreurs.

Durant les phases de tests préliminaires du logiciel, nous avons pu avec d'autres personnes du site être formés pour monter ces requêtes. Participant activement à la synthèse des revues qualité, nous avons pu avec ce statut de « Power User » tester les multiples possibilités qu'offrait ce logiciel et faire en sorte d'avoir exactement la requête qui répond à nos besoins. Ces tests ont pu être faits en prenant en compte les spécificités de chaque produit.

À ce stade, nous disposons de tous les éléments à la rédaction d'une revue qualité produit, mais il restait encore à les analyser et à décider quelles fonctionnalités du logiciel nous allons utiliser.

Selon les paramètres étudiés, IDRS offre de nombreuses possibilités d'analyses :

-Le Trend Plot qui permet de mettre sous forme graphique les variables numériques en fonction de leurs lots, dates de production... on peut alors suivre les tendances de ce paramètre et éventuellement mettre en avant une dérive avant d'avoir un résultat hors tendance (*OOT*) voir hors spécification (*OOS*)

-L'étude de Normalité : via l'utilisation d'un histogramme et d'outils mathématiques tels que Shapiro-Wilk ou Kolmogorov-Smirnov permettant de statuer sur la normalité de la population de données étudiées.

-La droite de Henry : Outil visuel permettant de vérifier la normalité d'une population.



-Le calcul de Capabilité : pour les variables non discrètes (telles que le pH ; le volume de remplissage...) permet de s'assurer de la capacité d'un procédé d'être suffisamment reproductible pour donner un produit dont les caractéristiques sont incluses dans les spécifications.

-Le diagramme de Pareto : aussi appelé loi de 80-20, il s'agit d'un histogramme organisé complété d'une courbe cumulative permettant de visualiser par exemple quels sont les défauts majoritaires.

Une fois que tous les tests que l'on juge critiques pour la réalisation des revues qualité ont été paramétrés, il est possible d'éditer un rapport compilant toutes les analyses effectuées. Dès que ce rapport est enregistré, il peut être réédité automatiquement ou manuellement en modifiant juste les périodes considérées sans avoir à remonter les requêtes, soit un gain de temps très important.

En théorie, une fois que toutes les requêtes nécessaires à la rédaction des revues qualité sont achevées, on peut paramétrer le logiciel pour obtenir automatiquement tous les ans les rapports correspondants.

Il est également possible pour les Power User de créer des requêtes « à la demande » dans le but par exemple de suivre un paramètre non repris dans les revues qualité. Ainsi grâce à ces outils, il est possible de suivre un paramètre sur toute une période pour en étudier les tendances qui se dégagent ainsi que la capabilité du procédé. Il est également possible de statuer sur la répétabilité du procédé et enfin sur la nécessité éventuelle de mettre en place des CAPA.

## **6. iDRS dans un futur proche**

### **i. Portail Web**

Dans un avenir proche la mise en place d'un Portail web permettant à chaque utilisateur, sous réserve qu'il dispose d'un accès informatique, de lancer des requêtes pré formatées. Avec ces requêtes, il pourra obtenir des rapports de données quantitatives ou qualitatives. Les données seront actualisées à J-2 jours.

Dans le cas d'un rapport de données quantitatives l'utilisateur ne pourra modifier que quelques paramètres tels que :

- Produit
- Dosage
- Volume
- Code article
- Période
- Analyse
- Statut du test

SP Rapport NDB données qualitatives

Options : Exécution

Exécuter

Filtre

\* Produit: Anxia

Dosage: 12.5, 15000, 5, 9500

Volume: 0.2, 0.3, 0.4, 0.5

Code Article:

Lot:

\* Date de début: 11 JAN 2011

\* Date de fin: 31 Dec 2011

\* Analyse: Aspect

\* Statut Analyse: Tous

\* Indiqué un champ obligatoire.

Figure 22: Fenêtre de sélection du Web portail

Un rapport sera généré contenant les données demandées à la fois sous forme de graphique ou chaque volume sera différencié par une couleur. Dessus apparaitront la moyenne, les spécifications, le  $\pm 3\sigma$ . Il a été décidé que les lots seraient ordonnés selon leurs dates de production, ainsi l'utilisateur pourra visualiser les tendances des résultats analytiques. De plus le rapport contiendra un tableau comprenant les données brutes qui ont permis de générer les graphiques. Enfin un dernier tableau permettra une analyse plus fine puisqu'il contiendra les données suivantes :

- Moyenne
- Minimum
- Maximum
- Écart-type
- Nombre de données considérées
- Le Ppk ou si besoin la LCL 95% (équivalent du Ppk lorsque l'on dispose de moins de 100 données à analyser)

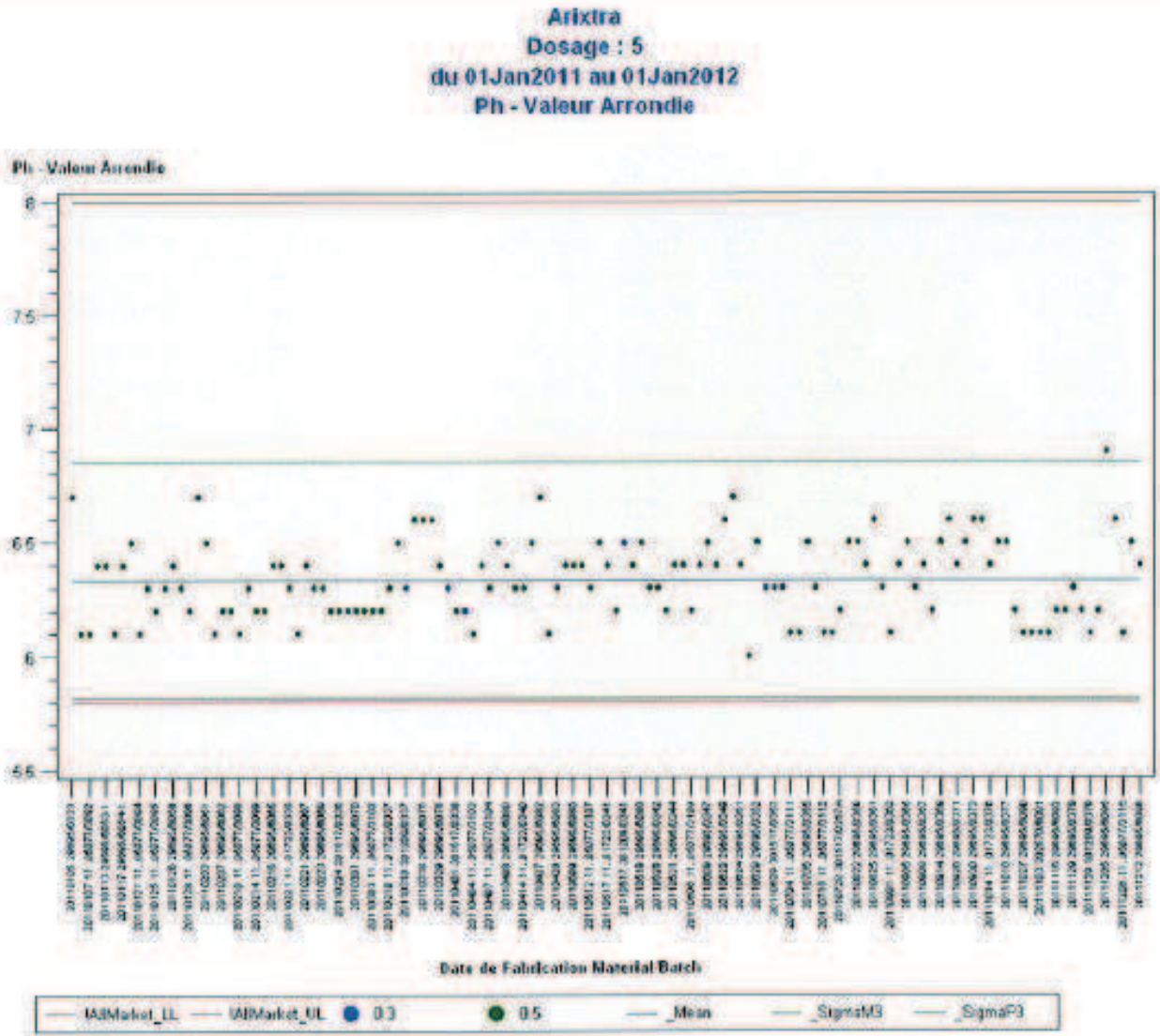


Figure 23: Graphique produit par iDRS

- **Rapport statistique**

**Arixtra**  
**Dosage : 5**  
**du 01Jan2011 au 01Jan2012**  
**Ph - Valeur Arrondie**

N:	129
Mean:	6.33
Std Dev:	0.17
Minimum:	6
Maximum:	6.9
Ppk:	1.03
PP:	2.12

**Figure 24: Récapitulatif de données quantitatives via iDRS**

Dans le cas d'un rapport de données quantitatives, la requête se présentera de la même façon mais le rapport ne comportera que des tableaux de données.

**Arixtra**  
**Dosage : 5 - Volume : 0.3**  
**du 11Jan2011 au 31Dec2011**  
**Aspect**

Date de fabrication	Dosage	Volume de remplissage	Code article	N° lot	Résultat	N° échantillon (IFT)	N° instance	H* exel	Observation	Statut analyse	Disposition 'sample'	Date approbation du 'sample'
24/03/11	5	0.3	302570	0336	Complies	S-110224-00095	1	1	NA	Approved	Accepted	28/03/11
10/03/11	5	0.3	301209	0337	Complies	S-110310-00122	1	1	NA	Approved	Accepted	05/04/11
01/04/11	5	0.3	301209	0338	Complies	S-110407-00131	1	1	NA	Approved	Accepted	04/05/11
01/04/11	5	0.3	302570	0338	Complies	S-110407-00134	1	1	NA	Approved	Accepted	04/05/11
07/04/11	5	0.3	302570	0339-CP	Complies	S-110407-00261	1	1	na	Approved	Accepted	05/05/11
17/05/11	5	0.3	301209	0341	Complies	S-110517-00370	1	1	na	Approved	Accepted	27/05/11
29/05/11	5	0.3	301209	0353	Complies	S-110529-00160	1	1	na	Approved	Accepted	25/07/11
29/05/11	5	0.3	302570	0353	Complies	S-110529-00106	1	1	na	Approved	Accepted	25/07/11
28/07/11	5	0.3	301209	0357A	Complies	S-110832-00315	1	1	na	Approved	Accepted	02/09/11
03/11/11	5	0.3	302570	6001	Complies	S-111103-00162	1	1	NA	Approved	Accepted	28/11/11
29/11/11	5	0.3	301209	0379	Complies	S-111129-00412	1	1	na	Approved	Accepted	23/12/11

**Figure 25: Tableau de données qualitatives via iDRS**

## **ii. Augmentation du champ des possibilités**

À l'heure actuelle, iDRS est capable de récupérer des données uniquement dans LIFT (via ODS) ce qui correspond à toutes les informations laboratoires entrées dans le système depuis sa mise en place soit en janvier 2011. À terme il sera possible de connecter IDRS aux bases des données LIMS et SAP, ce qui représente notamment toutes les études de stabilité débutées depuis plusieurs années ainsi que toutes les données libératoires avant la mise en place de LIFT.

## **7. Point fort d'iDRS**

IDRS est un logiciel convivial et relativement simple d'utilisation notamment quand on utilise le Web portail. L'avantage majeur d'iDRS réside dans le fait qu'une fois que les requêtes nécessaires à la rédaction d'une revue annuelle qualité (ou de tout autre document du moment qu'il n'a pas d'impact réglementaire) sont montées, elles sont réutilisables. Ce qui signifie qu'il suffit de changer la période considérée et de relancer les requêtes. On obtient donc une conformité aux référentiels obtenue par la mécanisation des processus.

On obtient ainsi en quelques minutes toutes les données analysées et déjà mises en forme dans un rapport, c'est-à-dire une automatisation des tâches sans valeur ajoutée et une meilleure réactivité qui favorise la prise des décisions opérationnelles.

Nous avons ainsi obtenu un gain de temps énorme, d'autant plus qu'il n'est plus nécessaire de faire un double contrôle des données puisqu'il n'y a plus de retranscription manuelle de faite. On obtient donc une amélioration de la traçabilité facilitant l'analyse des données et les décisions d'amélioration.

Dans ces conditions, il serait même envisageable de réaliser des revues périodiques non plus annuelles mais semestrielles voire trimestrielles.

Le suivi des tendances pourrait donc se faire au plus proche de la production ce qui augmenterait considérablement notre réactivité en cas de variations dans les résultats analytiques, ou lorsqu'une tendance particulière se dégagerai. Dans ces conditions, nous pourrions avoir un pilotage du système de management de la qualité par l'exploitation statistique des données.

Il faut noter également un gain au niveau de la sécurité du traitement des données puisque la majorité des utilisateurs ne pourront que lancer les requêtes, et comme les rapports seront directement édités, il n'y aura plus de possibilité de modifier les données brutes. Seuls les Power User pourront créer de nouvelles requêtes et/ou modifier des données.

## **8. Inconvénient d'iDRS**

Comme toute nouvelle application, iDRS demande un investissement humain conséquent pour sa mise en place. De plus la prise en main pour les *Power User* bien qu'assez simple nécessite un temps de formation et d'adaptation.

Les requêtes créées "à la carte" peuvent se révéler être assez longues à mettre en place, aussi il est important de bien définir le besoin et l'objectif des nouvelles requêtes avant qu'elles ne le soient.

Seule la base de données ODS est validée et non le logiciel iDRS ce qui fait que pour des demandes réglementaires telles que des dépôts de dossier d'AMM il faudra effectuer un double contrôle de chacune des données brutes afin de s'assurer de leurs intégrités.

Bien que l'utilisation d'une page rende le système beaucoup plus facile d'accès pour les utilisateurs, la localisation des serveurs à l'extérieur du site rend parfois la génération de rapport assez longue.

## **9. Conclusion**

La revue qualité produit est en perpétuelle évolution dans les sites de production pharmaceutique. L'optimisation du procédé de réalisation des annexes et notamment celles du laboratoire de contrôle qualité ont permis de réels gains de temps et de lisibilité.

La mise en place d'iDRS s'est révélée indispensable pour compenser la perte des autres outils de recueil de données brutes, mais iDRS est en passe de nous faire progresser d'un bond dans l'optimisation de notre procédé de réalisation des revues de part sa simplicité, de son gain de temps effectif ainsi que l'augmentation de notre réactivité vis-à-vis des dérivés.

## **X. Conclusion générale:**

Dans l'industrie pharmaceutique, l'amélioration continue de la qualité des produits et des procédés est une attente des autorités de santé et des patients. La Revue Annuelle Qualité Produit s'inscrit entièrement dans cette démarche bien qu'elle ait pu être vécue comme une contrainte réglementaire lors de sa mise en place. Malgré l'investissement humain important qu'elle représente, elle est très vite apparue comme un moyen supplémentaire d'améliorer les connaissances globales des produits et des procédés. En effet, elle permet d'avoir une vision générale sur l'historique de production d'un produit sur une année et donc d'adapter à posteriori sa stratégie de management de la qualité.

L'amélioration du contenu de la Revue Annuelle Qualité sur un site de production pharmaceutique était un enjeu qualité majeur car du fait de la lourdeur du document final son utilisation était presque nulle. De plus elle était très consommatrice en temps et en ressources humaines. Ainsi la diminution de plus de la moitié de la taille de la revue et notamment des annexes du laboratoire a provoqué un gain de temps substantiel et une amélioration de la lisibilité. Ces progrès ont permis de mieux appréhender les axes d'amélioration de la production.

La mise en place d'un nouvel outil permettant des collectes de données très régulières et rapides nous amène vers un système où la Revue Qualité Produit ne se ferait plus annuellement mais pourrait se faire en temps réel. Dans ce cas, la détection de tendance particulière serait faite au plus tôt et la réactivité de l'entreprise dans la mise en place des CAPA s'en trouverait améliorée. À terme cela permettrait d'instaurer un haut niveau de confiance dans la qualité des produits que ce soit par les autorités de tutelles ou par les clients. Cette diminution des risques de non-conformité voire de rappel de lot induite par l'amélioration de la capacité de réaction de l'entreprise nous ferait tendre vers une diminution des coûts de non qualité tout en améliorant l'image et la rentabilité de l'entreprise.



# **ANNEXES**

## *Liste des annexes*

Annexe 1: Extrait des BPF Européennes part I.....	90
Annexe 2 : Extrait des cGMP.....	91
Annexe 3:Extrait des BPF Canadienne .....	92
Annexe 4; Extrait des GMP Japonaise.....	93
Annexe 5: Extrait du texte ICH Q7.....	94
Annexe 6: Extrait du texte ICH Q10.....	95
Annexe 7: Tableau comparatifs des différents textes réglementaires. ....	96
Annexe 8 : Point à vérifier lors de la rédaction des annexes laboratoires.....	98
Annexe 9 : Définition des paramètres critiques à faire paraître dans la revue annuelle qualité	101
Annexe 10 : Trame du planning annuel de réalisation des revues qualité .....	102
Annexe 11 : Rôles et Responsabilités lors de la réalisation d'une revue annuelle qualité.....	103
Annexe 12 : Flux de constitution d'une Revue annuelle qualité.....	104
Annexe 13 : Liste des annexes constituant une Revue annuelle qualité.....	105
Annexe 14: Page d'accueil du logiciel LIFT .....	106
Annexe 15 : Exemple de création de requête avec iDRS.....	107
Annexe 16: Exemple de filtre servant à monter une requête iDRS.....	108
Annexe 17: Schéma explicatif de l'extraction des données vers iDRS .....	109

## Annexe 1: Extrait des BPF Européennes part I

### REVUE QUALITÉ DES PRODUITS

1.4. Des revues qualité régulières périodiques ou continues de tous les médicaments autorisés, y compris ceux seulement destinés à l'exportation, doivent être menées afin de vérifier la répétabilité des procédés existants, la pertinence des spécifications en cours pour les matières premières et les produits finis, de mettre en évidence toute évolution et d'identifier les améliorations pour les produits et les procédés. De telles revues doivent normalement être menées et documentées chaque année et prendre en compte les revues précédentes.

Elles comprennent notamment :

- I. une revue des matières premières et des articles de conditionnement utilisés pour le produit, en particulier ceux provenant de nouvelles sources d'approvisionnement.
- II. une revue des contrôles en cours de fabrication critiques et des résultats de contrôle des produits finis.
- III. une revue de tous les lots non conformes aux spécifications établies ainsi que les investigations correspondantes.
- IV. une revue de toutes les déviations significatives et des non-conformités, des investigations correspondantes et de l'efficacité des actions correctives et préventives prises.
- V. une revue de tous les changements intervenus sur les procédés ou sur les méthodes d'analyse.
- VI. une revue des variations d'autorisation de mise sur le marché déposées, octroyées ou refusées y compris celles de dossiers pour les pays tiers (exportation seulement).
- VII. une revue des résultats du programme de suivi de stabilité et de toute dérive de tendance.
- VIII. une revue de tous les retours, les réclamations et les rappels liés à des problèmes de qualité des produits ainsi que les investigations correspondantes.
- IX. une revue de la pertinence de toute autre mesure corrective antérieure relative au procédé de fabrication ou aux équipements.
- X. Dans le cas de nouvelles autorisations de mise sur le marché et de variations, une revue des engagements pris après mise sur le marché.
- XI. le statut de qualification des principaux équipements et utilités tels que les systèmes de traitement d'air, de production et de distribution d'eau ou de gaz comprimés, etc...
- XII. une revue des contrats et/ou cahiers des charges techniques afin de s'assurer qu'ils sont à jour.

Le fabricant, l'exploitant et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, quand ils sont différents, doivent examiner les résultats de cette revue et évaluer la nécessité de mettre en œuvre des actions correctives ou préventives ou d'effectuer toute revalidation. Les raisons de mise en œuvre de ces actions correctives doivent être documentées. Les actions correctives ou préventives approuvées doivent être mises en œuvre de manière efficace et dans le respect des délais. Des procédures doivent décrire la gestion et le suivi de ces actions et l'efficacité de l'application de ces procédures doit être vérifiée lors des auto-inspections.

## Annexe 2 : Extrait des cGMP

### Sec. 211.180 General requirements.

(a) Any production, control, or distribution record that is required to be maintained in compliance with this part and is specifically associated with a batch of a drug product shall be retained for at least 1 year after the expiration date of the batch or, in the case of certain OTC drug products lacking expiration dating because they meet the criteria for exemption under 211.137, 3 years after distribution of the batch.

(b) Records shall be maintained for all components, drug product containers, closures, and labeling for at least 1 year after the expiration date or, in the case of certain OTC drug products lacking expiration dating because they meet the criteria for exemption under 211.137, 3 years after distribution of the last lot of drug product incorporating the component or using the container, closure, or labeling.

(c) All records required under this part, or copies of such records, shall be readily available for authorized inspection during the retention period at the establishment where the activities described in such records occurred. These records or copies thereof shall be subject to photocopying or other means of reproduction as part of such inspection. Records that can be immediately retrieved from another location by computer or other electronic means shall be considered as meeting the requirements of this paragraph.

(d) Records required under this part may be retained either as original records or as true copies such as photocopies, microfilm, microfiche, or other accurate reproductions of the original records. Where reduction techniques, such as microfilming, are used, suitable reader and photocopying equipment shall be readily available.

(e) Written records required by this part shall be maintained so that data therein can be used for evaluating, at least annually, the quality standards of each drug product to determine the need for changes in drug product specifications or manufacturing or control procedures. Written procedures shall be established and followed for such evaluations and shall include provisions for:

(1) A review of a representative number of batches, whether approved or rejected, and, where applicable, records associated with the batch.

(2) A review of complaints, recalls, returned or salvaged drug products, and investigations conducted under 211.192 for each drug product.

(f) Procedures shall be established to assure that the responsible officials of the firm, if they are not personally involved in or immediately aware of such actions, are notified in writing of any investigations conducted under 211.198, 211.204, or 211.208 of these regulations, any recalls, reports of inspectional observations issued by the Food and Drug Administration, or any regulatory actions relating to good manufacturing practices brought by the Food and Drug Administration.

[43 FR 45077, Sept. 29, 1978, as amended at 60 FR 4091, Jan. 20, 1995]

### Annexe 3:Extrait des BPF Canadienne

#### **Examen annuel de la qualité des produits**

51. Un examen périodique ou continu de la qualité de toutes les drogues doit être effectué afin de vérifier l'uniformité des procédés existants, le caractère approprié des spécifications actuelles dans le cas des matières premières et du produit fini afin de déceler toute tendance et de déterminer les améliorations à apporter au produit et aux procédés utilisés. Généralement, cet examen doit être effectué et documenté annuellement en tenant compte des examens précédents et il doit comprendre au moins les éléments suivants :

51.1 l'examen des contrôles critiques effectués en cours de fabrication, des résultats des analyses menées sur le produit fini et des spécifications du produit fini;

51.2 l'examen de tous les lots qui ne sont pas conformes aux spécifications établies et de l'enquête dont ils ont fait l'objet;

51.3 l'examen de toute non-conformité ou de tout écart important, de l'enquête qui s'y rapporte et de l'efficacité des mesures correctives et préventives prises en conséquence;

51.4 l'examen de toutes les modifications apportées aux procédés, aux méthodes d'analyse, aux matières premières, aux matériaux d'emballage, ou aux fournisseurs critiques;

51.5 l'examen des résultats du programme permanent de stabilité et de toute tendance défavorable;

51.6 l'examen de tous les retours liés à la qualité, plaintes et rappels liés à la qualité ainsi que des enquêtes menées à ces occasions;

51.7 l'examen du bien-fondé de toute mesure corrective antérieure liée au procédé du produit ou à l'équipement;

51.8 la qualification de l'équipement et des systèmes (p. ex., chauffage, ventilation et climatisation, eau, gaz comprimés, etc.); et

51.9 l'examen des ententes pour s'assurer qu'elles sont à jour.

52. Les examens de la qualité peuvent être regroupés par type de produits (p. ex., formes posologiques solides, formes posologiques liquides, produits stériles, etc. lorsque cela est scientifiquement justifié).

53. Le service du contrôle de la qualité de l'importateur ou du distributeur doit s'assurer que l'examen est effectué rapidement.

54. Le cas échéant, il existe une entente entre les différentes parties impliquées (p. ex., l'importateur et le manufacturier) qui décrit les responsabilités de chaque partie concernant l'élaboration et l'évaluation de l'examen de la qualité ainsi que la prise de mesures correctives et préventives.

55. Le service du contrôle de la qualité doit évaluer les résultats de cet examen et déterminer si des mesures correctives et préventives doivent être prises ou s'il convient de procéder à une revalidation. Les raisons de ces mesures correctives doivent être documentées. Les mesures correctives et préventives convenues doivent être mises en oeuvre rapidement et efficacement. Des procédures facilitant la gestion et l'examen de ces mesures doivent être mises en place et leur efficacité doit être vérifiée au cours d'une auto-inspection.

## Annexe 4; Extrait des GMP Japonaise

添付資料 4 GMP Guideline for Drug Products

- deviations are investigated and the conclusions are recorded;
- 4) Confirming cleanliness of buildings and facilities under the provision of Article 10, Paragraph 6 of the GMP Ministerial Ordinance for Drugs and Quasi-drugs, while making sure that the relevant buildings and facilities are sanitized and sterilized when necessary;
  - 5) Making sure that validation plans and reports prepared by persons pre-designated under the provision of Article 13, Paragraph 1 of the GMP Ministerial Ordinance for Drugs and Quasi-drugs are reported to and reviewed and approved by the quality unit;
  - 6) Evaluating proposed changes in product, process or equipment; and
  - 7) Making sure that new and, when appropriate, modified facilities and equipment are qualified.

### 2.4 Self Inspection and Internal Audits

2.40 In order to verify compliance with the principles of GMP for drugs, regular self inspection and internal audits should be performed in accordance with an approved schedule. While the self inspection is performed by each manufacturing site, the internal audits are conducted across the whole manufacturer by an auditing team consisting of internal and external staffs of the manufacturing site. Confirmation under the GQP Ministerial Ordinance that can provide equivalent levels of confirmation can substitute the internal audits.

2.41 Self inspection or internal audit findings and the resulting corrective actions should be documented and brought to the attention of control supervisors. Agreed corrective actions should be completed in a timely and effective manner.

### 2.5 Product Quality Review

2.50 Regular quality reviews of products should be conducted by the quality unit with the objective of verifying the consistency of the process. Such reviews should be conducted and documented at least annually; and should include at least:

- 1) A review of results of critical ones among acceptance testing of raw materials and packaging/labeling materials, in-process control, and inspection and testing of products;
- 2) A review of all batches or control units that failed to meet established specification(s);
- 3) A review of all critical deviations or non-conformances and related investigations;
- 4) A review of any changes carried out to the processes or analytical methods;
- 5) A review of results of the stability monitoring program;
- 6) A review of all quality-related returns, complaints and recalls; and
- 7) A review of adequacy of corrective actions.

2.51 The results of this review should be evaluated and an assessment made of whether corrective action or any revalidation should be undertaken. When corrective actions are required, the reason should be documented. Agreed corrective actions should be completed in a timely and effective manner.

## Annexe 5: Extrait du texte ICH Q7

*Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients*

---

### **2.5 Product Quality Review**

2.50 Regular quality reviews of APIs should be conducted with the objective of verifying the consistency of the process. Such reviews should normally be conducted and documented annually and should include at least:

- A review of critical in-process control and critical API test results;
- A review of all batches that failed to meet established specification(s);
- A review of all critical deviations or non-conformances and related investigations;
- A review of any changes carried out to the processes or analytical methods;
- A review of results of the stability monitoring program;
- A review of all quality-related returns, complaints and recalls; and
- A review of adequacy of corrective actions.

2.51 The results of this review should be evaluated and an assessment made of whether corrective action or any revalidation should be undertaken. Reasons for such corrective action should be documented. Agreed corrective actions should be completed in a timely and effective manner.

### **3. PERSONNEL**

#### **3.1 Personnel Qualifications**

3.10 There should be an adequate number of personnel qualified by appropriate education, training and/or experience to perform and supervise the manufacture of intermediates and APIs.

3.11 The responsibilities of all personnel engaged in the manufacture of intermediates and APIs should be specified in writing.

3.12 Training should be regularly conducted by qualified individuals and should cover, at a minimum, the particular operations that the employee performs and GMP as it relates to the employee's functions. Records of training should be maintained. Training should be periodically assessed.

#### **3.2 Personnel Hygiene**

3.20 Personnel should practice good sanitation and health habits.

3.21 Personnel should wear clean clothing suitable for the manufacturing activity with which they are involved and this clothing should be changed when appropriate. Additional protective apparel, such as head, face, hand, and arm coverings, should be worn when necessary, to protect intermediates and APIs from contamination.

3.22 Personnel should avoid direct contact with intermediates or APIs.

3.23 Smoking, eating, drinking, chewing and the storage of food should be restricted to certain designated areas separate from the manufacturing areas.

3.24 Personnel suffering from an infectious disease or having open lesions on the exposed surface of the body should not engage in activities that could result in compromising the quality of APIs. Any person shown at any time (either by medical examination or supervisory observation) to have an apparent illness or open lesions should be excluded from activities where the health condition could adversely affect the quality of the APIs until the condition is corrected or qualified medical personnel determine that the person's inclusion would not jeopardize the safety or quality of the APIs.

**Annexe 6: Extrait du texte ICH Q10**

**3.2.4 Management Review of Process Performance and Product Quality**

Management review should provide assurance that process performance and product quality are managed over the lifecycle. Depending on the size and complexity of the company, management review can be a series of reviews at various levels of management and should include a timely and effective communication and escalation process to raise appropriate quality issues to senior levels of management for review.

- (a) The management review system should include:
  - (1) The results of regulatory inspections and findings, audits and other assessments, and commitments made to regulatory authorities;
  - (2) Periodic quality reviews, that can include:
    - (i) Measures of customer satisfaction such as product quality complaints and recalls;
    - (ii) Conclusions of process performance and product quality monitoring;
    - (iii) The effectiveness of process and product changes including those arising from corrective action and preventive actions.
  - (3) Any follow-up actions from previous management reviews.
- (b) The management review system should identify appropriate actions, such as:
  - (1) Improvements to manufacturing processes and products;
  - (2) Provision, training and/or realignment of resources;
  - (3) Capture and dissemination of knowledge.

**Table IV: Application of Management Review of Process Performance and Product Quality throughout the Product Lifecycle**

<b>Pharmaceutical Development</b>	<b>Technology Transfer</b>	<b>Commercial Manufacturing</b>	<b>Product Discontinuation</b>
Aspects of management review can be performed to ensure adequacy of the product and process design.	Aspects of management review should be performed to ensure the developed product and process can be manufactured at commercial scale.	Management review should be a structured system, as described above, and should support continual improvement.	Management review should include such items as product stability and product quality complaints.

**4. CONTINUAL IMPROVEMENT OF THE PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM**

This section describes activities that should be conducted to manage and continually improve the pharmaceutical quality system.

**4.1 Management Review of the Pharmaceutical Quality System**

Management should have a formal process for reviewing the pharmaceutical quality system on a periodic basis. The review should include:

- (a) Measurement of achievement of pharmaceutical quality system objectives;
- (b) Assessment of performance indicators that can be used to monitor the



**Annexe 7: Tableau comparatifs des différents textes réglementaires.**

<b>Tableau comparatif des éléments devant figurer dans une PPR selon les différentes normes</b>					
BPF Européenne	US GMP	Japanese GMP	BFP Canadienne	ICH Q7	ICH Q10
<i>« I. une revue des matières premières et des articles de conditionnement utilisés pour le produit, en particulier ceux provenant de nouvelles sources d'approvisionnement.</i>				<i>NB: ICH Q7 ne concerne que les API</i>	
<i>II. une revue des contrôles en cours de fabrication critiques et des résultats de contrôle des produits finis.</i>		<i>1) A review of results of critical ones among acceptance testing of raw materials and packaging/labeling materials, in-process control, and inspection and testing of products;</i>	<i>51.1 l'examen des contrôles critiques effectués en cours de fabrication, des résultats des analyses menées sur le produit fini et des spécifications du produit fini;</i>	<i>– A review of critical in-process control and critical API test results;</i>	<i>(ii) Conclusions of process performance and product quality monitoring;</i>
<i>III. une revue de tous les lots non conformes aux spécifications établies ainsi que les investigations correspondantes.</i>	<i>1) A review of a representative number of batches, whether approved or rejected, and, where applicable, records associated with the batch.</i>	<i>2) A review of all batches or control units that failed to meet established specification</i>	<i>51.2 l'examen de tous les lots qui ne sont pas conformes aux spécifications établies et de l'enquête dont ils ont fait l'objet;</i>	<i>– A review of all batches that failed to meet established specification(s);</i>	
<i>IV. une revue de toutes les déviations significatives et des non-conformités, des investigations correspondantes et de l'efficacité des actions correctives et préventives prises</i>		<i>3) A review of all critical deviations or non-conformances and related investigations</i>	<i>51.3 l'examen de toute non-conformité ou de tout écart important, de l'enquête qui s'y rapporte et de l'efficacité des mesures correctives et préventives prises en conséquence;</i>	<i>– A review of all critical deviations or non-conformances and related investigations;</i>	
<i>V. une revue de tous les changements intervenus sur les procédés ou sur les méthodes d'analyse.</i>		<i>4) A review of any changes carried out to the processes or analytical methods;</i>	<i>51.4 l'examen de toutes les modifications apportées aux procédés, aux méthodes d'analyse, aux matières premières, aux matériaux d'emballage, ou aux fournisseurs critiques;</i>	<i>– A review of any changes carried out to the processes or analytical methods;</i>	<i>(3) Any follow-up actions from previous management reviews.</i>
<i>VI. une revue des variations d'autorisation de mise sur le marché déposées, octroyées ou refusées y compris celles de dossiers pour les pays tiers (exportation seulement).</i>					
<i>VII. une revue des résultats du programme de suivi de stabilité et de toute dérive de tendance.</i>		<i>5) A review of results of the stability monitoring program;</i>	<i>51.5 l'examen des résultats du programme permanent de stabilité et de toute tendance défavorable;</i>	<i>– A review of results of the stability monitoring program;</i>	

*Amélioration continue de la Revue Annuelle Qualité Produit  
Vers une revue en temps réel*

<p>VIII. une revue de tous les retours, les réclamations et les rappels liés à des problèmes de qualité des produits ainsi que les investigations correspondantes</p>	<p>(2) A review of complaints, recalls, returned or salvaged drug products, and investigations conducted under 211.192 for each drug product.</p>	<p>6) A review of all quality-related returns, complaints and recalls; and</p>	<p>51.6 l'examen de tous les retours reliés à la qualité, plaintes et rappels liés à la qualité ainsi que des enquêtes menées à ces occasions;</p>	<p>– A review of all quality-related returns, complaints and recalls; and</p>	<p>(i) Measures of customer satisfaction such as product quality complaints and recalls;</p>
<p>IX. une revue de la pertinence de toute autre mesure corrective antérieure relative au procédé de fabrication ou aux équipements.</p>		<p>7) A review of adequacy of corrective actions</p>	<p>51.7 l'examen du bien-fondé de toute mesure corrective antérieure liée au procédé du produit ou à l'équipement;</p>	<p>– A review of adequacy of corrective actions. The results of this review should be evaluated and an assessment made of whether corrective action or any revalidation should be undertaken. Reasons for such corrective action should be documented. Agreed corrective actions should be completed in a timely and effective manner</p>	<p>(iii) The effectiveness of process and product changes including those arising from corrective action and preventive actions.</p>
<p>X. Dans le cas de nouvelles autorisations de mise sur le marché et de variations, une revue des engagements pris après mise sur le marché.</p>			<p>51.9 l'examen des ententes pour s'assurer qu'elles sont à jour.</p>		<p>1) The results of regulatory inspections and findings, audits and other assessments, and commitments made to regulatory authorities</p>

**Annexe 8 : Point à vérifier lors de la rédaction des annexes laboratoires.**

## Check List PPR

Nom du produit :

Référence de la PPR :

Période :

### Toutes les annexes :

- Faire un sommaire en début d'annexe en utilisant le style automatique.
- Vérifier la liste auprès des *product owners*.
- Décrire les abréviations utilisées en début d'annexe.
- données sources : mettre la date d'extraction, le chemin d'accès et tous les documents cités en référence
- Préciser que les normes appliquées sont les plus restrictives si différentes selon les pays
- les numéros de lots doivent contenir 4 chiffres au minimum
- Ranger les lots par date de production dans SAP « YPROREV » ou « MSC3N »
- Titre des intervenants :
  - Rédacteur : Technicien revue périodique
  - Vérificateur : Responsable secteur stabilité (Annexes 15 ; 16 ; 17 ; 19)  
Manager opérationnel Biologie-Microbiologie (Annexes 18 et 19)
- PPR: à faire avec le Template particulier et transmettre au product owner
- Lors du transfert de données vers Statistica, remplir la fiche de traçabilité puis vérifier que la moyenne ; mini ; maxi ; l'écart type et le nombre de données sont les mêmes que dans Excel
- Ne plus mettre de tableau si tous les résultats sont identiques ou si les résultats n'évoluent pas(ex : limpidité ou endotoxine), seulement une phrase statuant de la conformité
- Indiquer en titre la famille des paramètres exploités (ex : caractères, identifications, essais et dosages)
- Placer les annexes dans le dossier T:\revue périodique\Revue périodiques planning 201x201x
- Remplacer « vérification de l'annexe selon l'annexe 1 » par l'annexe 1 de la procédure en vigueur
- Noter en début d'annexe les différentes origines d'API ou de fabrication avec les codes associés. Attention PPR Produit 2, différencier l'API produit chez Organon de L'API purifié chez Organon
- Si plusieurs code material, préciser avant chaque test lesquels sont analysés
- Avant chaque test préciser la norme
- faire une petite conclusion après chaque test statuant sur la conformité des lots.
- Synthèse :
  - une seule synthèse par annexe regroupant les résultats physico chimique ; bio et micro biologique ainsi que les déviations et les CAPA ouvertes
  - la synthèse fait une comparaison avec les PPR précédente (évolution ; comparaison de moyenne...)
  - la synthèse décrit les actions ou décision ainsi que les risques qualités ou risque d'OOS.
  - La synthèse statue sur le maintien en l'état validé du process ou s'il y a une dérive.

### Graphiques:

- Titre du graph : produit ; présentation ; condition (si stab) ; test effectué
- Titres des axes : ordonné : préciser l'unité et l'analyse effectué  
Abscisse : lot ou échéance
- Pooler tous les volumes (en justifiant qu'il n'y a pas d'impact); utiliser une couleur par volume et un marqueur par lot ; conserver ces couleurs et marqueurs pour tous les graphs de l'annexe
- En cas de déviation, indiquer les résultats obtenus en rouge (si disponible) et ajouter un renvoi en bas de page avec la référence de la dev/LIR et une description du problème, ou une flèche sur un point des graphs.

### Annexes 15 et 16 :

- Les graphiques doivent être réalisés avec Statistica selon le guide en vigueur
- Chaque graphique sera accompagné d'un tableau reprenant : moyenne ; mini ; maxi ; écart type et nombre de donnée et selon les cas la capacité (ne pas faire sur les variable discrète tel que comptage part...) : le Ppk (si plus de 100 données) ou la lower CI95% (entre 30 et 100 données) et éventuellement le PP. Si une seule limite (ex : volume de remplissage mini) utiliser seulement le Ppk ou la lower CL 95% (il est néanmoins possible de mettre 0 en limite).
  - Vérifier que le nombre de chiffre significatif est bien le même que celui de la norme
- Si plusieurs API et si une tendance se dessine, différencier par un code couleur en fonctions des origines des API :
- Pour les Produit US rajouter les résultats des CANV dans l'annexe 15
- Vérifier que la revue QC est conforme dans l'annexe 15
- Ajouter la tendance de la densité (à vérifier avec le PRAQ) dans l'annexe 15 (rendue sur demande de contrôle) :
- Ajouter le test d'intégrité dans l'annexe 15
- Ne plus mettre la revue environnement dans l'annexe 16
- Pour les lots en xxxxA ou xxxx-1, ne les exploiter que s'il existe des différences de résultats avec le lot d'origine
- Mettre les déviations dans les annexes 15 et 16
- mettre uniquement les OOS confirmés et les résultats ayant entraînés une déviation analytique dans un tableau contenant : la référence (LIR ; DEV ; FI) ; le produit ; le lot; l'échéance et condition (si stab) ; la criticité ; la cause
- Faire un graphique camembert avec le pourcentage de chaque déviation et mettre en évidence les récurrences éventuellement à l'aide d'un Pareto Chart.
- Ne plus faire de graphique pour le comptage particulière, seulement un tableau dans l'annexe 16
  - Remplacer revue « QA microbio » par « Revue Microbiologique »
- Annexe 17 : mettre : « Cf. annexes 15 et 19 BIAQ xxx »
- Annexe 18 : mettre : « Cf. annexes 16 et 19 BIAQ xxx »

Annexe 19 :

- Combler les éventuelles absences de résultats des précédente PPR
- Noter en gras les résultats obtenus dans la période, griser les termes non encore échus et mettre en rouge les résultats OOS
- Ne plus faire de graphique pour le comptage particulière, seulement un tableau
- Ne pas faire de graphe pour les volumes extractibles, les temps de dissolution
- Faire uniquement apparaître les échéances long terme : ne plus mettre la condition 40°/75%HR ; seulement les déviations à cette condition
- Tableaux « lots mis en stabilité sur la période » et « analyses sur la période » : mettre en première colonne les présentations et classer les lots par présentation.
- Tableau « lots mis en stabilité sur la période » : ajouter les colonnes conditions et noter les conditions concernées par chaque lot. Ajouter les STP si condition non analysées
- Tableau « analyses sur la période » : ajouter une colonne avec la raison de la mise en stabilité (routine, investigation suite à déviation, validation...), indiquer le n° de protocole hors routine et la date de mise en stabilité
- Les graphiques peuvent être réalisés au choix avec Statistica (besoin au minimum de 3 échéances) ou avec Excel
- Respecter l'échelle des échéances
- PPR Calci seringue, ajouter les résultats sur les ampoules
- Indiquer la ou les péremptions enregistrées des produits
- Vérifier que tous les échantillons mis en stabilité pendant la période sont intégrés car le TO n'apparaît pas dans le LIMS, il correspond à la date d'activation
- Mettre tous les lots même si ceux-ci n'ont pas été analysés pendant la période exploitée (COM)

Annexe 14: Page d'accueil du logiciel LIFT

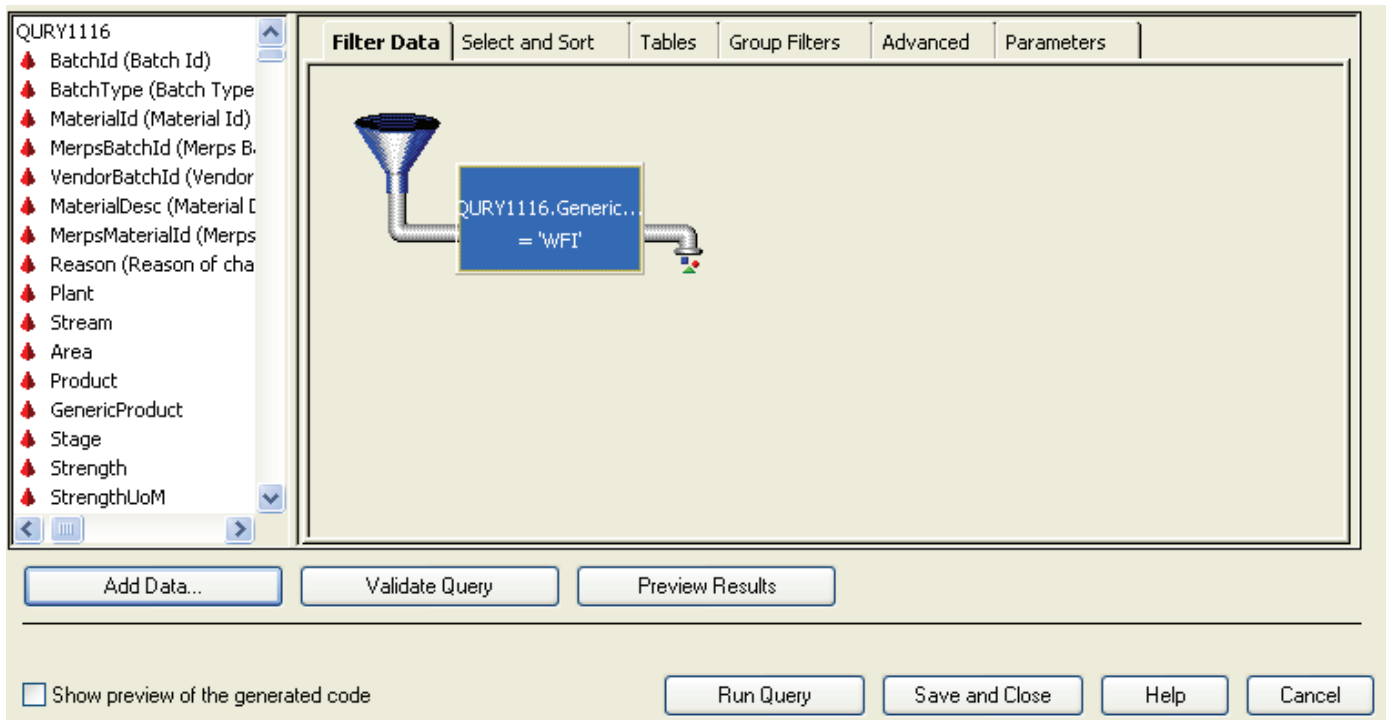


Annexe 15 : Exemple de création de requête avec iDRS

The screenshot displays the SAS iDRS interface. The top section shows a 'Process Flow' diagram with various nodes like 'Query1 for LIFT\_DATA', 'Query2 for WORK.QURY...', 'Aspect', 'Endotox', 'Assay sample', 'Lot', and 'Test', leading to 'HTML' reports. The bottom section shows a 'Report Listing' table with the following data:

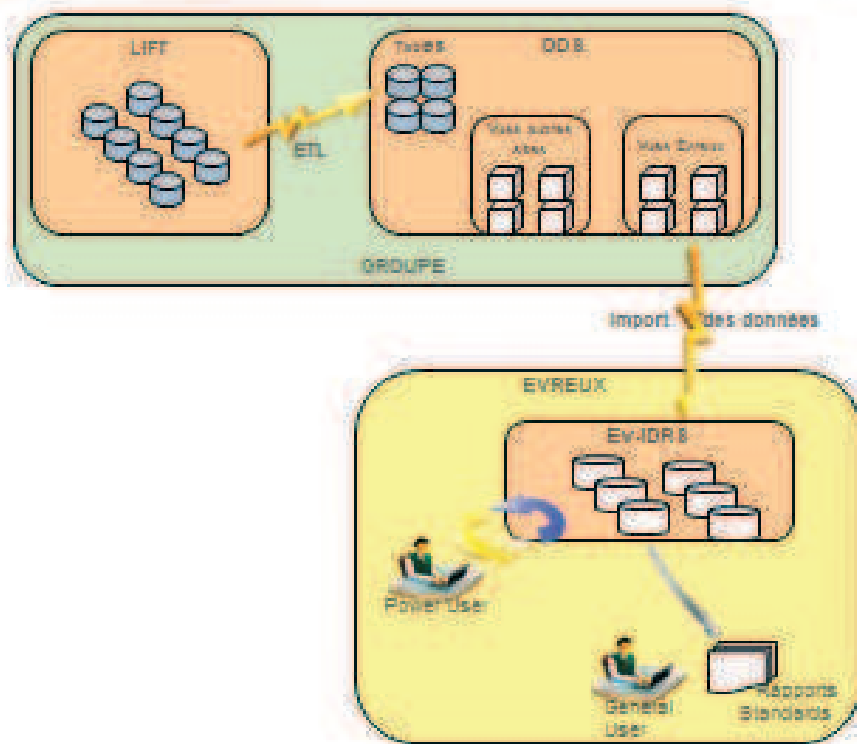
Merps Batch Id	Endotoxines Resultat du sample
0370	<0.05
0376	<0.05
0377	<0.05
0378	<0.05
0379	<0.05
0375	<0.05

### Annexe 16: Exemple de filtre servant à monter une requête iDRS





**Annexe 17: Schéma explicatif de l'extraction des données vers iDRS**



## Bibliographie :

Dictionnaire Larousse

<http://www.Larousse.fr/dictionnaires/francais/qualité>

Code de la Santé Publique

Edition Dalloz ; 2008

Bonnes Pratiques de Fabrications, BO N°2011/8bis

European Medicine Agency

<http://www.ema.europa.eu>

Agence Nationale pour la Sécurité du Médicament et des produits de santé

<http://www.ANSM.fr>

ISO 9001 :2008

<http://iso.org/iso/fr>

Les Entreprises du Médicament

<http://www.LEEM.org>

Les concepts de management et de l'assurance qualité

<http://ipeut.com/management/le-management-de-la-qualité/les-concepts-du-management-et-53463.php>

International Conference of Harmonization

<http://ICH.org>

Food and Drug Administration

<http://www.FDA.gov>

Eudralaex volume 4 chapter 1 European guideline to Good Manufacturing Practice

Medicinal products for Human and Veterinary

Commission SFSTP F.Lambert, F.Foltz

La revue qualité produit: l'assurance d'un futur maîtrisé

2005Vol 15 (5) p385

D.A. Garvin

*Competing in eight dimensions of quality,*

Harvard Business Review, September 1988

P. Crosby

*Running things,*

New York: McGraw-Hill, 1986

Nom - Prénom de l'étudiant : HOUARD Benjamin

Nom du Président du jury : Mr le Professeur VERITE

Date de soutenance de la thèse : 11 Décembre 2012

Mention :

VU, le Président du jury,

VU, le Directeur de la Section Pharmacie  
De l'U.F.R. Médecine-Pharmacie de Rouen,

## **Résumé :**

Depuis son intégration en 2005 dans les BPF Européennes, la Revue Annuelle Qualité a souvent été vécue comme une contrainte réglementaire nécessitant un gros investissement humain. Cependant la Revue Annuelle Qualité est très vite apparue comme un outil d'amélioration continue extrêmement puissant. Elle est en effet le seul outil permettant d'avoir une vision globale de la production et ainsi de pouvoir adapter sa stratégie qualité dans le but de limiter les non-conformités et les rappels de lot.

L'amélioration du procédé de réalisation sur un site de production pharmaceutique a permis de réduire de moitié la taille d'une revue annuelle qualité tout en augmentant sa lisibilité et sa capacité d'être un outil de pilotage de la qualité.

La mise en place d'un nouvel outil permettant la collecte de donnée rapide et très régulière nous amène vers un système où la Revue Qualité Produit ne se ferait plus annuellement mais pourrait se faire en temps réel. Ainsi la détection de tendance particulière serait faite au plus tôt et la réactivité de l'entreprise dans la mise en place des *CAPA* s'en trouverait améliorée. Ce nouvel outil permet d'instaurer un haut niveau de confiance dans la qualité des produits que ce soit par les autorités de tutelle ou par les clients améliorant ainsi la rentabilité et l'image de l'entreprise.

## **Mots clés :**

Revue Annuelle Qualité – Industrie pharmaceutique – Amélioration continue de la qualité – BPF