



HAL
open science

La revue annuelle qualité produit : un outil de gestion et d'amélioration de la qualité

Julie Sebastiani

► To cite this version:

Julie Sebastiani. La revue annuelle qualité produit : un outil de gestion et d'amélioration de la qualité. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01696788

HAL Id: dumas-01696788

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01696788v1>

Submitted on 30 Jan 2018

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.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE LUNDI 29 JANVIER 2018

PAR

Madame SEBASTIANI JULIE

Née le 05/05/1993 à LE CREUSOT

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

LA REVUE ANNUELLE QUALITE PRODUIT :
UN OUTIL DE GESTION ET D'AMELIORATION DE LA QUALITE

JURY :

Présidente : EVELYNE OLLIVIER

Membres : VERONIQUE ANDRIEU
MARIE ISABELLE AURIOL

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Caroline MONTET

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN
Mme Florence SABATIER-MALATERRE

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Nathalie BARDIN Mme Dominique ARNOUX Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Sylvie COINTE
----------------------------	-------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Henri PORTUGAL Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE M. Jean-Pierre CALISSI

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Elisabeth SCHREIBER-DETURMENY Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Catherine DIANA Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Thierry ATHUYT
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	M. Philippe BESSON

AHU

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	Mme Manon ROCHE
---------------------------------	-----------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	Mme Camille DESGROUAS
-------------------	-----------------------

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE
-----------------	----------------------

ATER

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlel BOUHLEL
-----------------	---

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Sandrine NOURIAN
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Myriam TORRE

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien - Praticien hospitalier

REMERCIEMENTS

En préambule, je tiens à adresser tous mes remerciements aux personnes avec lesquelles j'ai pu échanger et qui m'ont aidée pour la rédaction de cette thèse.

En commençant par remercier tout d'abord Madame Collin, mon maître d'apprentissage, pour son aide précieuse et pour le temps qu'elle m'a consacré pendant toute cette année formatrice.

Je remercie également les membres de mon jury de thèse, Madame Auriol pour s'être libérée et m'avoir suivi ces deux dernières années, Madame Andrieu pour son suivi dans la rédaction de cette thèse et Madame Ollivier pour avoir accepté de présider cette thèse.

Merci à Anaïs Rakotofiringa, Laetitia Habert, Charlotte Piron, Elise Gaultier, David Devos et Xavier Hery, qui m'ont accordé de leur temps pour échanger autour de sujets divers touchant à la qualité. Je tiens également à remercier tous les autres alternants du site pour leur bonne humeur et les expériences partagées au cours de cette année.

Mes remerciements vont aussi à mon père, ma mère, mes grands-parents, à Emilie, Pierre, Paul, mes amis et Benjamin qui ont été d'un soutien indéfectible pendant mes années d'étude.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

SOMMAIRE

Remerciements	9
1 Introduction	17
2 Abréviations :	18
3 La qualité sur un site de production.	19
3.1 Généralités	19
3.1.1 La qualité [1][4][6].....	19
3.1.2 L'assurance qualité [1][4][6].....	19
3.1.3 Le système de management de la qualité. [1][4][6]	19
Figure 1 : Modèle d'un système de management de la qualité basé sur des processus (figure de la norme ISO 9001:2015) [3]	20
3.2 Management de la qualité	21
3.3 Les coûts d'obtention de la qualité[1][6].....	22
Figure 2 : Schéma du coût d'obtention de la qualité	22
3.4 Exemple d'organisation et responsabilités au sein d'un service qualité sur un site de fabrication	23
3.4.1 Responsabilités de l'AQ produit :	23
3.4.2 Responsabilités de l'AQ systèmes :	23
3.4.3 Responsabilités des Affaires règlementaires :	23
3.4.4 Responsabilités du contrôle qualité :	24
3.5 Système documentaire.....	24
Figure 3 : Pyramide documentaire.....	24
3.5.1 Manuel Qualité	24
3.5.2 Politique qualité [3].....	25
3.5.3 Cartographie des processus : organisation [6].....	25
Figure 4 : Représentation simplifiée d'une cartographie de processus	26

3.5.4	Procédure.....	26
3.5.5	Documentations opérationnelles.....	26
3.5.6	Enregistrements.....	27
4	Les référentiels de la revue annuelle qualité produit.	28
4.1	Généralités.....	28
4.2	Référentiels opposables.....	28
4.2.1	Bonnes pratiques de fabrication, partie 1, chapitre 1, ANSM [7].....	28
4.2.2	Bonnes pratiques de fabrication, partie 2, ANSM [7].....	29
4.2.3	GMP 21 CFR, part 211.180 (FDA) [8].....	30
5	Présentation de la revue annuelle qualité produit (RAQP)	
	(application à une forme pharmaceutique orale sèche).	31
5.1	Objectifs de la RAQP.....	31
5.2	Domaine d'application.....	31
5.3	Cartographie simplifiée du processus de revue annuelle qualité produit. [6].....	31
5.3.1	Processus de management.....	32
	Figure 5 : Processus de management.....	32
5.3.2	Processus de réalisation.....	32
	Figure 6 : Processus de réalisation.....	32
5.3.3	Processus support.....	33
5.4	Responsabilités et missions des acteurs (exemple d'organisation des responsabilités dans un grand groupe pharmaceutique).....	33
5.5	Acquisition des informations nécessaires.....	33
5.6	Fréquence de la revue.....	33
5.7	Les 12 éléments principaux de la revue annuelle qualité produit selon les BPF.....	34
	Figure 7 : Les 12 éléments principaux de la revue annuelle qualité produit selon les BPF.[7] ..	34
5.8	Exemple d'organisation d'une revue annuelle qualité produit (pour une forme pharmaceutique sèche orale).....	36

5.8.1	Informations sur le produit	36
Figure 8 : Exemple de formule de fabrication		36
5.8.2	Conditionnement	37
5.8.3	Description du procédé	37
Figure 9 : Exemple de diagramme de production		38
5.8.4	Description des équipements	38
5.8.5	Revue des fournisseurs de matières premières et articles de conditionnement....	38
5.8.6	Revue des méthodes analytiques	39
5.8.7	Liste des lots sélectionnés	39
5.8.8	Données analytiques et IPC	39
5.8.9	Rendements	41
Figure 10 : Exemple de représentation graphique des rendements de compression dans la RAQP		41
5.8.10	Analyse de capacité	41
5.8.11	Stabilités [6]	42
Figure 11 : Schéma des facteurs environnementaux influençant la stabilité du produit		42
5.8.12	Bilan des anomalies	43
5.8.13	Change control	45
5.8.14	Retraitement, reprocessing, retour et rappel	45
5.8.15	Qualification/validation	46
5.8.16	Données réglementaires	46
5.8.17	Agréments qualités	47
6	La revue annuelle qualité produit : une aide à la gestion et l'amélioration de la qualité.	48
6.1	Amélioration continue [10][11][12].....	48
6.2	Identification des anomalies dans la RAQP [12]	48

6.3	La maîtrise statistique des processus (MSP) : un outil de suivi utilisé dans la RAQP. [13][14][15][16][17].....	49
6.3.1	Description	49
6.3.2	Outils	49
6.3.3	Causes de dispersion d'un processus.....	49
	Figure 12 : Représentation graphique des causes communes et causes spéciales	50
6.3.4	Les cartes de contrôles statistiques [18][19][20]	50
	Figure 13 : Exemple de carte de contrôle par mesure de la moyenne d'un paramètre	51
6.3.5	Analyse des tendances.	55
6.3.6	La capacité [15]	55
6.4	Exemple de suivi des valeurs de dosage du produit Y.....	58
6.4.1	Carte de controle de mesure de la moyenne	58
	Figure 14 : carte de contrôle de la moyenne des valeurs de dosage du produit y	58
6.4.2	Analyse.....	58
6.5	La revue annuelle qualité est le support de nombreuses investigations	59
6.6	Les outils de résolution de problèmes utilisés après l'identification d'anomalie dans la RAQP	59
6.6.1	Cartographie du processus de réalisation de l'investigation	59
	Figure 15 : Cartographie du processus de réalisation de l'investigation	59
6.6.2	Brassage d'idée ou brainstorming [21][22][23]	60
6.6.3	Le QQQQCCP [21][22][23]	60
	Figure 16 : Illustration du QQQQCCP	60
6.6.4	Diagramme des causes et effet [21][22][23].....	60
	Figure 17 : Illustration du 5M	61
6.6.5	les 5 pourquoi. [21][22][23].....	61
	Figure 18 : Illustration des 5 Pourquoi.....	61
6.7	Action corrective, action préventive et revue d'efficacité	62
6.7.1	Description.....	62

6.7.2	Cartographie du processus de réalisation des CAPA.....	62
	Figure 19 : Cartographie du processus de réalisation des CAPA	62
6.7.3	Suivi des CAPA.....	63
6.7.4	La revue d'efficacité.	63
6.8	Conclusion	63
7	Exemple d'application sur un site de fabrication de forme sèche.	64
7.1	Exemple d'application : enquête élargie suite à des valeurs de dissolution hors tendances pour le médicament X	64
7.1.1	Description de l'évènement	64
7.1.2	Revue des tendances et des changements pour la période 2013-2016.....	64
	Figure 20 : Revue des tendances 2013-2016 de dissolution du principe actif	65
7.1.3	Hypothèses émises.....	66
7.1.4	Investigation	66
	Figure 21 : Comparaison du profil de dissolution à 30 minutes du principe actif contenu dans le comprimé en fonction de la granulométrie du principe actif	68
7.1.5	Hypothèse retenue.....	70
7.1.6	Plan d'action	70
	Figure 22 : Suivi de tendance des dissolutions à 6 mois.....	71
8	Nouvelles recommandations	73
8.1	Référentiel : draft.....	73
8.2	Points d'amélioration de la revue annuelle qualité produit.	73
8.2.1	Quality metrics that fda intends to calculate	73
8.2.2	Conclusion.....	74
9	Conclusion	75
10	Bibliographie	76
11	Annexes	80

- a. Annexe 1 : cartographie complète du processus de revue annuelle qualité produit80
- b. Annexe 2 : Cartographie du processus de gestion des déviations.....81
- c. Annexe 3 : Cartographie du processus de gestion des réclamations82
- d. Annexe 4 : Extrait "Submission of Quality Metrics Data Guidance for Industry"83
- e. Annexe 5 : valeurs de dosage du produit Y.....84

1 INTRODUCTION

Les exigences qualité et réglementaires se sont considérablement intensifiées ces dernières années dans l'industrie pharmaceutique. Cette rigueur dans la production des médicaments a permis d'arriver à une maîtrise des processus pharmaceutiques. Cela est rendu possible par une traçabilité poussée qui permet de suivre la vie d'un produit tout au long de sa fabrication mais aussi par la surveillance accrue des processus de fabrication.

Un bilan synthétique est réalisé annuellement pour chaque produit, c'est ce que l'on nomme la revue annuelle qualité produit. Sa réalisation est une exigence réglementaire mais c'est aussi un réel outil de gestion et d'amélioration de la qualité sur un site de production. Elle donne une vision globale de tous les événements impactant un produit au cours d'une année. La maîtrise statistique des processus est au cœur du processus de la revue annuelle qualité produit. La revue annuelle qualité produit a une importance toute particulière. C'est le premier document présenté lors d'un audit produit. Il est nécessaire que celle-ci soit parfaitement réalisée.

Dans un premier temps, sera présentée, la notion de qualité sur un site de production pharmaceutique et les exigences réglementaires de la revue annuelle qualité produit et ses caractéristiques. Dans un deuxième temps, une démonstration de la revue annuelle qualité en tant qu'outil de gestion et d'amélioration de la qualité sera élaborée et enfin les derniers indicateurs proposés par la FDA seront mis en avant.

2 ABREVIATIONS :

AC : Article de Conditionnement

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence National de Sécurité des Médicaments et des produits de santé

AQ : Assurance Qualité

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CAPA : Action Corrective Et Action Préventive

CNqe : Coût de Non Qualité Externe

CNQi : Coût de Non Qualité Interne

DO : Dispersion Opérationnelle

ER : Revue d'Efficacité

FDA : US Food and Drug Administration

GMP : Good Manufacturing Practice

HR : Humidité Relative

ICH : International Conference on Harmonisation

IOOSR : taux de résultats hors spécification (OOS) invalidé / Invalidated OOS Rate Data

IPC : In Process Control/ control en cours de fabrication

ISO : Organisation Internationale de Normalisation

IT : Intervalle de Tolérance

LAR : taux d'acceptation des lots / Lot Acceptance Rate

LCAC : Laboratoire Central d'Analyses Des Contrefaçons

LCI : Limite Critique Inférieure

LCS : Limite Critique Supérieure

MP : Matière Première

MSP : Maitrise Statistique Des Processus

PQCR : taux de réclamation sur la qualité des produits / Product Quality Complaint Rate

RAQP : Revue Annuelle Qualité Produit

Résultat OOS : Résultat hors spécification

Résultat OOT : Résultat hors tendance

RU : Reste Utilisable

SMQ : Système de Management de la Qualité

Ti : Tolérance inférieure

Ts : Tolérance supérieure

3 LA QUALITE SUR UN SITE DE PRODUCTION.

3.1 GENERALITES

3.1.1 LA QUALITE [1][4][6]

Selon la norme **ISO 9000:2015**, « *La qualité est l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques d'un objet à satisfaire des exigences.* »

3.1.2 L'ASSURANCE QUALITE [1][4][6]

L'assurance de la qualité vise à donner confiance dans l'aptitude de l'entreprise à réaliser et à maintenir la qualité voulue. Elle conduit l'entreprise à s'assurer que toutes les activités ayant une influence sur la qualité des produits ou des services sont suffisamment définies et maîtrisées. L'assurance qualité permet de garantir au client que ses exigences sont respectées à tous les stades de la fabrication du produit.

Selon la norme ISO 9000:2015 c'est la « *partie du management de la qualité visant à donner confiance par la conformité aux exigences pour la qualité* ».

3.1.3 LE SYSTEME DE MANAGEMENT DE LA QUALITE. [1][4][6]

Un système de management est « *ensemble d'éléments corrélés ou en interaction d'un organisme, utilisés pour établir des politiques, des objectifs et des processus de façon à atteindre les dits objectifs.* » norme **ISO 9000:2015**.

Le schéma suivant, présente le système de management de la qualité, basé sur les processus, décrit dans la famille des normes **ISO 9000:2015**.

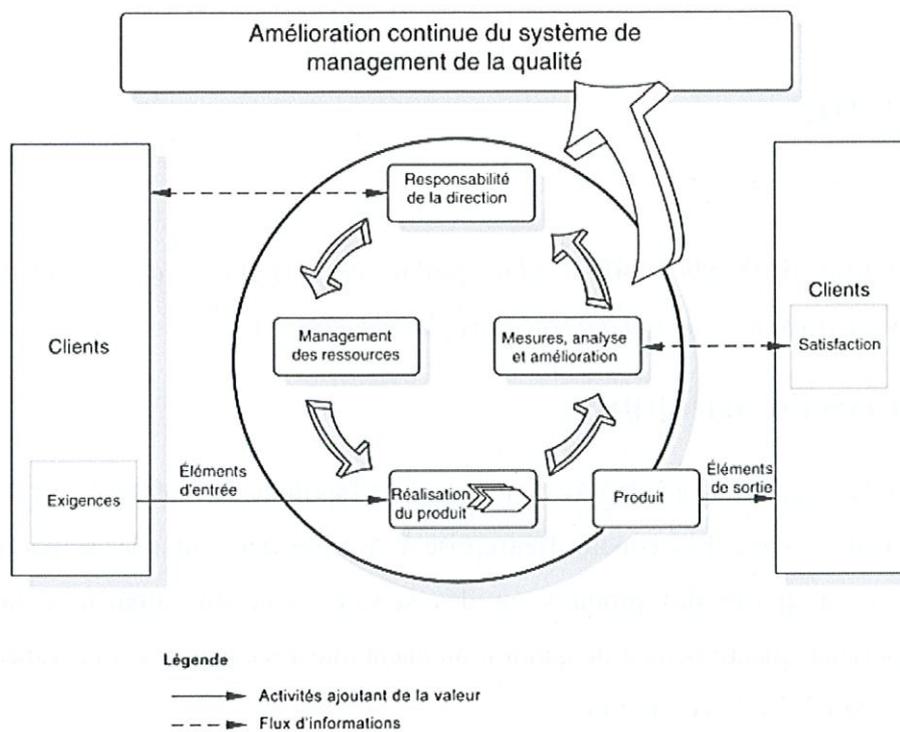


Figure 1 : Modèle d'un système de management de la qualité basé sur des processus (figure de la norme ISO 9001:2015) [3]

3.2 MANAGEMENT DE LA QUALITE

Le management de la qualité est un concept qui est défini dans la norme **ISO 9001:2015**. [2]

Ce concept se base sur 7 notions essentielles [5]:

- **Organisme orienté client** : satisfaire les exigences des clients et aller au-delà de leurs attentes.
- **Leadership** : les dirigeants créent le contexte dans lequel les personnes peuvent pleinement s'impliquer.
- **Implication du personnel** : totale implication des personnes à tous niveaux.
- **Approche processus** : les activités doivent être gérées comme des processus en interaction faisant partie d'un système cohérent
- **Amélioration continue** : constitue un objectif permanent de l'organisme.
- **Prise de décision fondée sur des preuves** : les décisions fondées sur l'analyse et l'évaluation de données et d'informations sont davantage susceptibles de produire les résultats escomptés.
- **Management des relations avec les parties intéressées** : relation mutuellement bénéfique avec les fournisseurs, basée sur la collaboration.

Les décisions sont basées sur l'analyse des données et des informations. Ces 7 notions essentielles augmentent la capacité des fournisseurs et de l'entreprise à créer de la valeur ajoutée.

3.3 LES COÛTS D'OBTENTION DE LA QUALITE[1][6]

Le cout d'obtention de la qualité tient compte de 4 composantes :

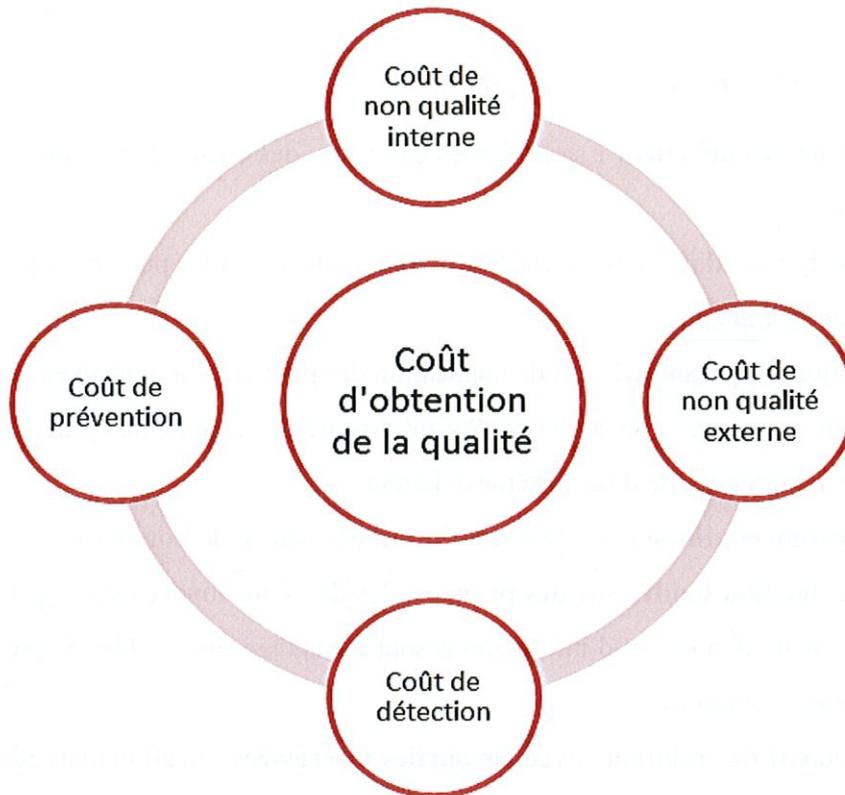


Figure 2 : Schéma du coût d'obtention de la qualité

- **Le CNQi** (coût de non qualité interne): dépenses engagées lorsque le produit n'est pas conforme aux spécifications et que l'anomalie est constatée dans l'entreprise/l'organisme.
- **Le CNQe** (coût de non qualité externe): dépenses engagées lorsque le produit n'est pas conforme aux spécifications et que l'anomalie est constatée à l'extérieur/chez le client.
- **Le coût de détection** : concerne les dépenses engagées pour vérifier la conformité des produits ou du service aux exigences de qualité, c'est-à-dire pour financer la recherche des anomalies.
- **Le coût de prévention** : investissements humains et matériels engagés pour prévenir et réduire les anomalies et limiter et diminuer les dysfonctionnements.

Les coûts de détection et de prévention sont des coûts d'amélioration de la qualité, ils représentent un investissement pour maintenir un certain niveau de qualité.

La non-qualité est un coût caché qui correspond aux pertes consécutives à une mauvaise qualité. La suppression des coûts de non qualité permet d'améliorer sa qualité, sa compétitivité, sa rentabilité et le degré de satisfaction des clients. Les coûts de non qualité externe peuvent entraîner des dépenses considérables pour l'entreprise notamment en cas de rappel de lot.

3.4 EXEMPLE D'ORGANISATION ET RESPONSABILITES AU SEIN D'UN SERVICE QUALITE SUR UN SITE DE FABRICATION

3.4.1 RESPONSABILITES DE L'AQ PRODUIT :

Les responsabilités de l'AQ produits sont :

- La revue des dossiers de lot/libération,
- L'AQ pour la logistique, la fabrication, le conditionnement et le contrôle qualité,
- L'AQ pour les activités de validation de nettoyage et de validation de procédés,
- Les RAQP/réclamations.

3.4.2 RESPONSABILITES DE L'AQ SYSTEMES :

Les responsabilités de l'AQ systèmes sont :

- Les CAPA (déviations, réclamations, audits/inspections, auto-inspections et amélioration continue)
- L'AQ pour : métrologie, qualification, systèmes informatisés et services techniques
- Les RAQP pour traitement d'air, eau purifiée et eau de ville

3.4.3 RESPONSABILITES DES AFFAIRES REGLEMENTAIRES :

Les responsabilités des affaires réglementaires sont :

- La conformité des documents
- Les dossiers de variation / annual report
- Les états des lieux
- Les changes control/documentation
- L'AQ fournisseurs

3.4.4 RESPONSABILITES DU CONTROLE QUALITE :

Les responsabilités du contrôle qualité sont :

- Les prélèvements des matières premières et articles de conditionnement
- Les analyses et libérations des matières premières et articles de conditionnement
- Les analyses des produits semi-finis
- La Gestion des stabilités
- Les analyses pour validation de nettoyage et validation de procédés

3.5 SYSTEME DOCUMENTAIRE

Les systèmes documentaires sont structurés de la façon suivante [1]:

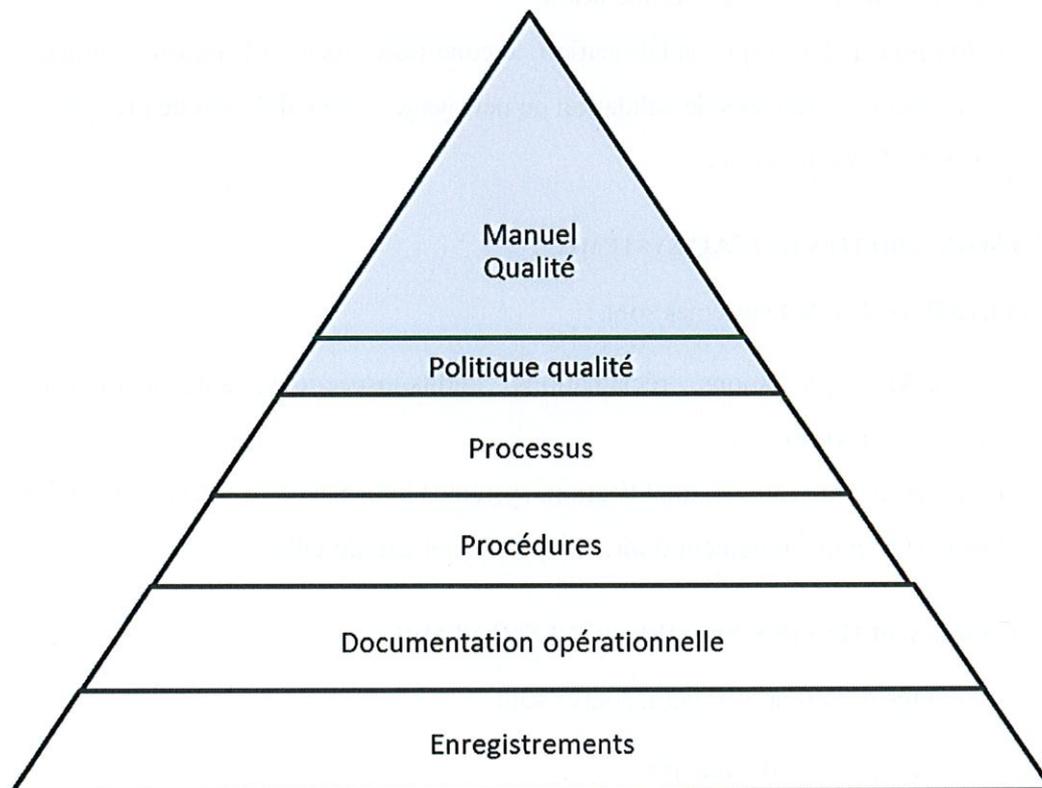


Figure 3 : Pyramide documentaire

3.5.1 MANUEL QUALITE

Le manuel qualité est un document obligatoire, c'est une description synthétique de l'organisation de l'entreprise. Celui-ci doit contenir les informations suivantes : le domaine

d'application du système de management de la qualité, la description des processus avec leurs connexions et les procédures applicables.

Il permet aux clients, aux auditeurs et au personnel de comprendre l'organisation mise en place et d'avoir confiance en celle-ci.

3.5.2 POLITIQUE QUALITE [3]

La Politique Qualité est un document synthétique qui décrit la façon dont la démarche qualité s'inscrit dans la stratégie globale d'entreprise. Elle exprime aussi l'engagement de la Direction pour développer et soutenir la démarche qualité. (ISO 9001 : 2015)

3.5.3 CARTOGRAPHIE DES PROCESSUS : ORGANISATION [6]

Une approche processus d'un organisme est nécessaire, pour assurer la qualité à toutes les étapes. L'identification détaillée des processus utilisés au sein d'un organisme, de leurs interactions, ainsi que leur management, peuvent être qualifiés d'approche processus.

Chaque processus de réalisation peut-être décrit à l'aide d'un outil : le SIPOC (Supplier, Input, Process, Output, Customer), il décrit les différentes étapes d'une activité, du besoin client à sa satisfaction.

Description :

S	SUPPLIERS : fournisseurs internes et externes, qui définissent des éléments en entrée
I	INPUTS : liste des entrées dans le processus
P	PROCESSUS : description des activités
O	OUTPUTS : liste des sorties à destination des clients
C	CUSTOMERS : clients internes et externes

A ces processus de réalisation sont toujours associés des processus supports et un processus de management. Le processus de management peut être représenté sous forme de PDCA ou roue de Deming, il correspond à la partie organisationnelle/pilotage avec la définition de la politique qualité, de la stratégie, des responsabilités, des objectifs et des actions d'amélioration. Les processus supports sont ceux qui contribuent au bon déroulement des autres processus en leur apportant les ressources nécessaires.

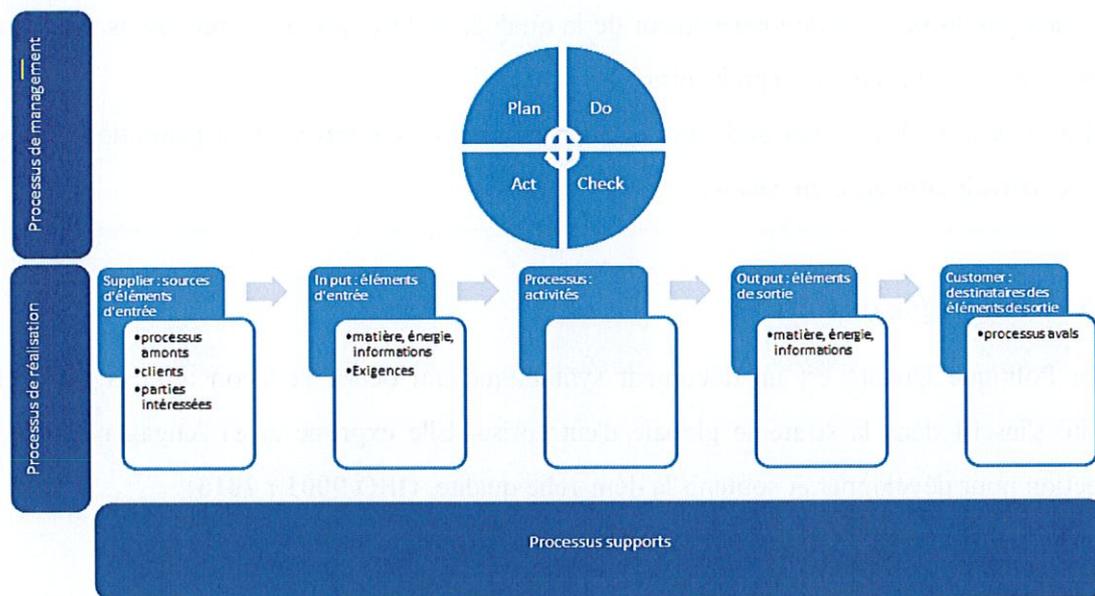


Figure 4 : Représentation simplifiée d'une cartographie de processus

La cartographie d'un processus de réalisation et de ses processus associés permet de définir le périmètre d'une problématique, d'identifier ses limites et de comparer les entrées et sorties du processus.

3.5.4 PROCEDURE

La procédure décrit l'organisation et l'ensemble des règles propres à une activité. Elle décrit la méthode de travail, ainsi que les différents acteurs (opérateurs et services) amenés à réaliser les tâches.

La procédure s'appuie sur des documents de référence, définit les étapes à entreprendre pour réaliser une tâche, les responsabilités de chacun et fait référence à des modes opératoires.

3.5.5 DOCUMENTATIONS OPERATIONNELLES

Le mode opératoire est toujours rattaché à une procédure. Il décrit en détail la manière dont une tâche élémentaire doit être réalisée et spécifie les moyens nécessaires pour réaliser l'opération (matériels et méthode).

3.5.6 ENREGISTREMENTS

L'enregistrement est la trace du respect des procédures et des modes opératoires. Il permet de conserver, de valider et/ou de protéger les données relatives à une action. Il est toujours rattaché à une procédure ou un mode opératoire. Il peut s'agir de formulaire, de check list ...etc.

4 LES REFERENTIELS DE LA REVUE ANNUELLE QUALITE PRODUIT.

4.1 GENERALITES

La plupart des réglementations notamment européenne et américaine évoquent la notion de revue annuelle qualité produit. Pour les industriels, il est donc nécessaire de mettre en place une revue annuelle qualité produit qui soit en conformité avec les exigences de chaque pays client de leur produit.

4.2 REFERENTIELS OPPOSABLES

4.2.1 BONNES PRATIQUES DE FABRICATION, PARTIE 1, CHAPITRE 1, ANSM [7]

Dès le premier chapitre des Bonnes Pratiques de Fabrication, la notion de revue annuelle qualité produit apparaît à travers une définition laissant apparaître l'importance de ce processus qualité :

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

« 1.11. Le fabricant, l'exploitant, 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 et / ou préventives ou d'effectuer toute revalidation, dans le cadre du système qualité pharmaceutique. Des procédures doivent décrire la gestion et le suivi de ces actions et l'efficacité de la mise en application de cette procédure doit être vérifiée lors des auto-inspections. Les revues de qualité peuvent être regroupées par type de produits, par exemple les formes sèches, les formes liquides ou les formes stériles, etc. lorsque cela est scientifiquement justifié. Lorsque le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché n'est pas le fabricant et/ou l'exploitant, un contrat et/ou cahier des charges technique doit être en place entre les différentes parties, définissant leurs

responsabilités respectives dans la réalisation des revues qualité. » **Chapitre 1, bonnes pratiques de fabrication, ANSM [7]**

La revue annuelle qualité va permettre de faire une évaluation de la maîtrise du procédé pour chaque produit sous AMM en faisant le bilan chaque année de tous les éléments ayant un impact sur la qualité du produit et de toutes les modifications effectuées pendant l'année (spécification, procédure, process, revalidation).

4.2.2 BONNES PRATIQUES DE FABRICATION, PARTIE 2, ANSM [7]

Le texte impose aux fabricants de substances actives l'instauration de revues qualité régulières dont l'objectif est de vérifier la cohérence du process. Ces revues doivent être rédigées et documentées une fois par an et doivent inclure au moins :

« - une revue des contrôles en cours de procédé critiques et une revue des résultats des contrôles critiques sur les substances actives ;

- une revue de tous les lots non conformes aux spécifications établies ;

- une revue de tous les écarts et non-conformités critiques avec les enquêtes s'y rapportant ;

- une revue de toutes les modifications mises en œuvre pour les procédés et les méthodes analytiques ;

- une revue des résultats des études de stabilité ;

- une revue de tous les retours, de toutes les réclamations et de tous les rappels relatifs à des problèmes de qualité ;

- une revue de l'efficacité des actions correctives. » **Partie 2, bonnes pratiques de fabrication, ANSM [7]**

Le résultat de cette revue doit être évalué, afin d'estimer les besoins en actions correctives ou en revalidation. La raison des actions correctives doit être documentée et celles-ci doivent être menées de manière efficace et rapide.

4.2.3 GMP 21 CFR, PART 211.180 (FDA) [8]

“ (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.” GMP 21 CFR, part 211.180, FDA [8]

La revue annuelle qualité produit doit permettre de déterminer la nécessité de changements dans les spécifications du produit ou des procédés de fabrication ou de contrôle. Elle doit faire la revue d'un nombre représentatif de lots (acceptés ou refusés), des réclamations, rappels, retours ou récupération de produits et investigations dans le cadre des revues des documents de production pour chaque produit.

5 PRESENTATION DE LA REVUE ANNUELLE QUALITE PRODUIT (RAQP) (APPLICATION A UNE FORME PHARMACEUTIQUE ORALE SECHE).

5.1 OBJECTIFS DE LA RAQP

La RAQP est bien plus qu'une simple réponse aux exigences réglementaires mais un processus majeur dans l'amélioration de la qualité du produit. Il s'agit d'un outil de suivi de la qualité des produits au cours des années. Elle permet d'assurer la maîtrise du processus de fabrication en suivant les tendances, anticipant les dérives, en évaluant les spécifications, la méthode de fabrication et de contrôle du produit. C'est un bilan annuel de tous les éléments ayant un impact potentiel sur le produit.[9]

5.2 DOMAINE D'APPLICATION

Les RAQP s'appliquent à chaque produit fini commercialisé. Dans le cas de produit semi-fini fabriqué sur plusieurs sites, tous les sites doivent participer à l'élaboration de la revue annuelle qualité produit en fournissant leurs données au site qui libère le produit.

5.3 CARTOGRAPHIE SIMPLIFIEE DU PROCESSUS DE REVUE ANNUELLE QUALITE PRODUIT.

[6]

La cartographie du processus de revue annuelle qualité produit sera décomposée en 3 processus : le processus de management, le processus de réalisation et les processus support. La cartographie globale est présentée en annexe (Cf Annexe 1 : cartographie complète du processus de revue annuelle qualité produit).

5.3.1 PROCESSUS DE MANAGEMENT

Le processus de management est représenté sous forme de roue de Deming ou PDCA.

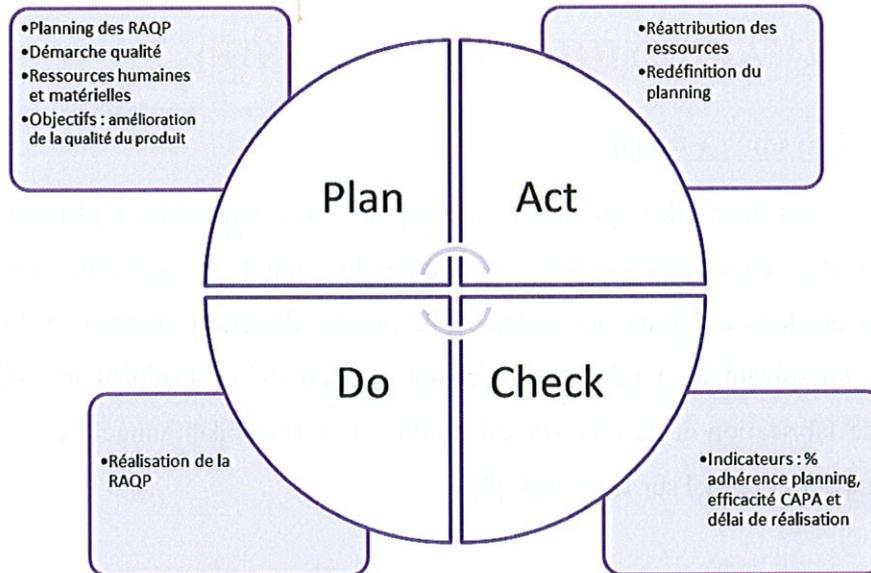


Figure 5 : Processus de management

. Le “Do” de la roue de Deming correspond correspond au processus de réalisation.

5.3.2 PROCESSUS DE RÉALISATION

Le processus de réalisation est décrit à l’aide du SIPOC.

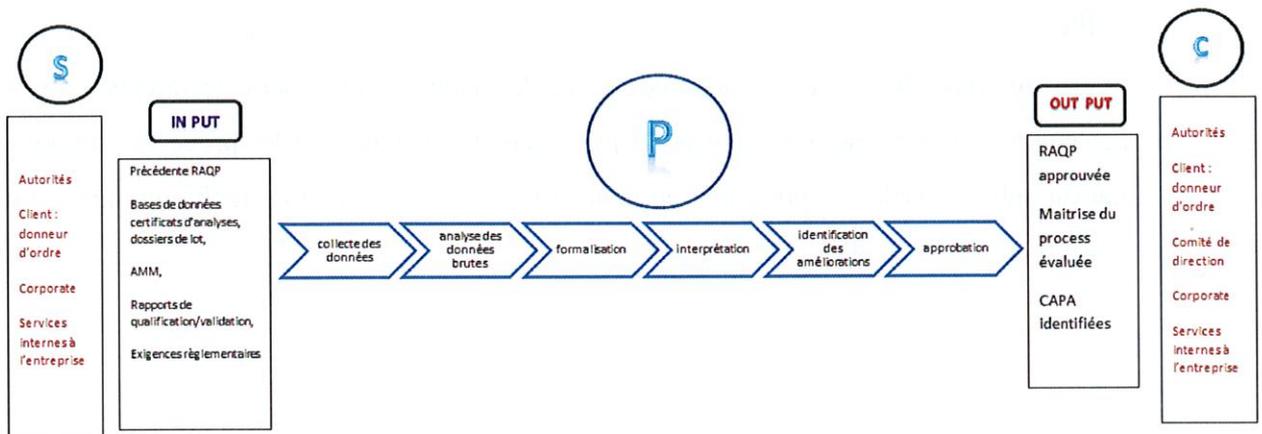


Figure 6 : Processus de réalisation

Pour rappel SIPOC signifie : Supplier, Input, Process, Output, Customer. (Cf. figure 4 : Représentation simplifiée d’une cartographie de processus).

5.3.3 PROCESSUS SUPPORT

Les processus supports qui contribuent au bon déroulement du processus de réalisation de la revue annuelle qualité produit sont les suivants : la qualification et la validation, le change control, les réclamations, la gestion documentaire, les déviations, investigation et CAPA et les audits.

5.4 RESPONSABILITES ET MISSIONS DES ACTEURS (EXEMPLE D'ORGANISATION DES RESPONSABILITES DANS UN GRAND GROUPE PHARMACEUTIQUE)

Sur site, le directeur qualité doit s'assurer qu'une revue annuelle qualité des produits est réalisée. Chaque département doit fournir les informations et participer à la démarche. Le rapport final est examiné et approuvé par le directeur qualité et la direction.

Au niveau groupe, le directeur qualité doit assurer la supervision et l'examen des rapports de tous les sites fabriquant.

5.5 ACQUISITION DES INFORMATIONS NECESSAIRES

Il est nécessaire de définir les rôles et les responsabilités dans la collecte des informations ainsi que les formats de stockage de l'information.

5.6 FREQUENCE DE LA REVUE

Les revues annuelles qualité produits doivent couvrir une période minimum de 12 mois de production, pour des raisons d'étalement d'activité, les revues sont réparties sur toute l'année. La planification des RAQP est fonction des exigences des autorités et des ressources allouées pour cette tâche.

Il est possible de regrouper les revues qualité par type de produits (deux dosages différents d'un même produit pourront être regroupés au sein d'une même revue), ce regroupement doit être scientifiquement justifié, les facteurs commerciaux ne sont pas une justification recevable.

5.7 LES 12 ELEMENTS PRINCIPAUX DE LA REVUE ANNUELLE QUALITE PRODUIT SELON LES BPF

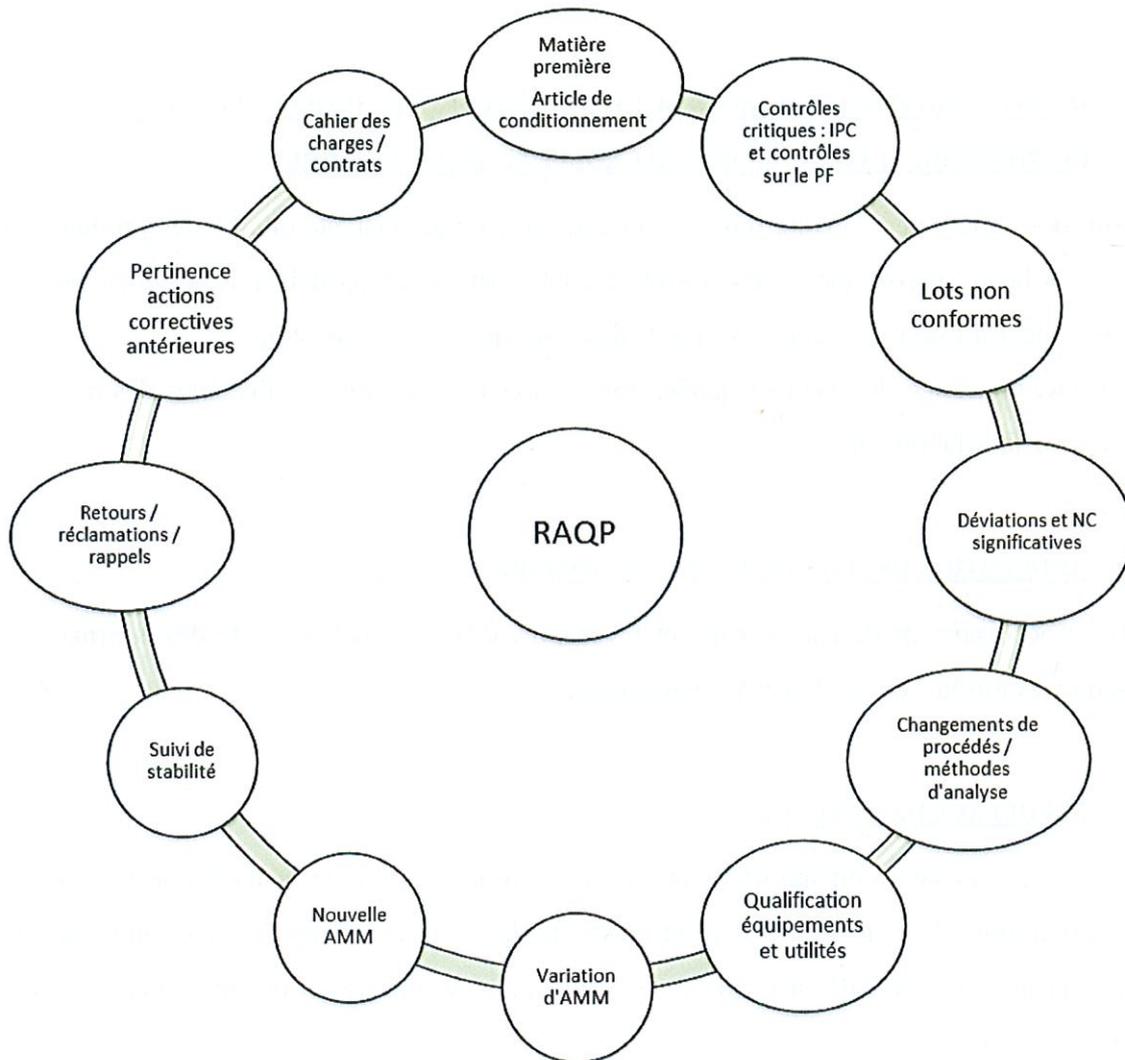


Figure 7 : Les 12 éléments principaux de la revue annuelle qualité produit selon les BPF.[7]

« Elles comprennent notamment :

3.1. Une revue des matières premières et des articles de conditionnement utilisés pour le produit, notamment ceux provenant de nouvelles sources d'approvisionnement, et en particulier la revue de la traçabilité de la chaîne d'approvisionnement des substances actives ;

(ii) Une revue des contrôles en cours de fabrication critiques et des résultats des contrôles 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 l'efficacité des actions correctives et préventives prises en conséquence ;

(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 des 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 rappels liés à des problèmes de qualité ainsi que les investigations correspondantes ;

(ix) Une revue de la pertinence de toute mesure corrective antérieure relative au procédé de fabrication du produit 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 des utilités, par exemple les systèmes de traitement de l'air, de production et de distribution de l'eau ou de gaz comprimés, etc.

(xii) Une revue des contrats et/ou cahier des charges techniques tels que décrits au Chapitre 7 afin de s'assurer qu'ils sont à jour. » **Chapitre 2, bonnes pratiques de fabrication, ANSM [7]**

5.8 EXEMPLE D'ORGANISATION D'UNE REVUE ANNUELLE QUALITE PRODUIT (POUR UNE FORME PHARMACEUTIQUE SECHE ORALE)

5.8.1 INFORMATIONS SUR LE PRODUIT

5.8.1.1 Description du produit

Chaque produit est identifié comme ci-dessous :

- Nom
- Indication
- Principe actif
- Taille de lot

5.8.1.2 Formule de fabrication

La formule de fabrication permet d'avoir une vue d'ensemble de tous les principes actifs, des excipients présents et de leur quantité à chaque étape du programme de production.

Composants	Code	Formule de fabrication (kg)
Sphéroïdes		
Molécule X	X	X
Cellulose PH101 FMC	X	X
Carboxymethylcellulose sodique	X	X
Eau purifiée	X	X
RU calibrés	X	X
Enrobage pour :		
Copolymère Eudragit RS 100	X	X
Ethylcellulose	X	X
Monoglycérides diacétylés	X	X
Alcool isopropylique	X	X
Acétone	X	X
Mise en gélules		
Stéarate de magnésium	X	X
Granulés nus	X	X
Granulés enrobés	X	X

Figure 8 : Exemple de formule de fabrication

5.8.2 CONDITIONNEMENT

Les différents conditionnements doivent être mentionnés dans la revue annuelle qualité produit ainsi que les éventuels changements de packaging.

5.8.3 DESCRIPTION DU PROCEDE

Celui-ci se présente sous forme de diagramme de production.

WEIGHED COMPONENTS	OPERATIONS	EQUIPMENT / CLASS	STEPS	PROCESS PARAMETERS and IN-PROCESS CONTROLS
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content;"> <div style="background-color: #4a7ebb; color: white; padding: 2px; margin-bottom: 5px;">Cellulose, microcrystalline</div> Carmellose sodium </div>	Delumping	Separator	1	Mesh size
	Mixing	Wet high-shear granulator	2	Speed /Duration
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content;">Purified water</div>	Granulation	Wet high-shear granulator	3	Duration
	Extrusion	Extruder	4	Mesh size/Speed
	Spheronization	Spheronizer	5	Speed/Duration
	Drying	Fluid bed dryer	6	Temperature/Duration Residual moisture

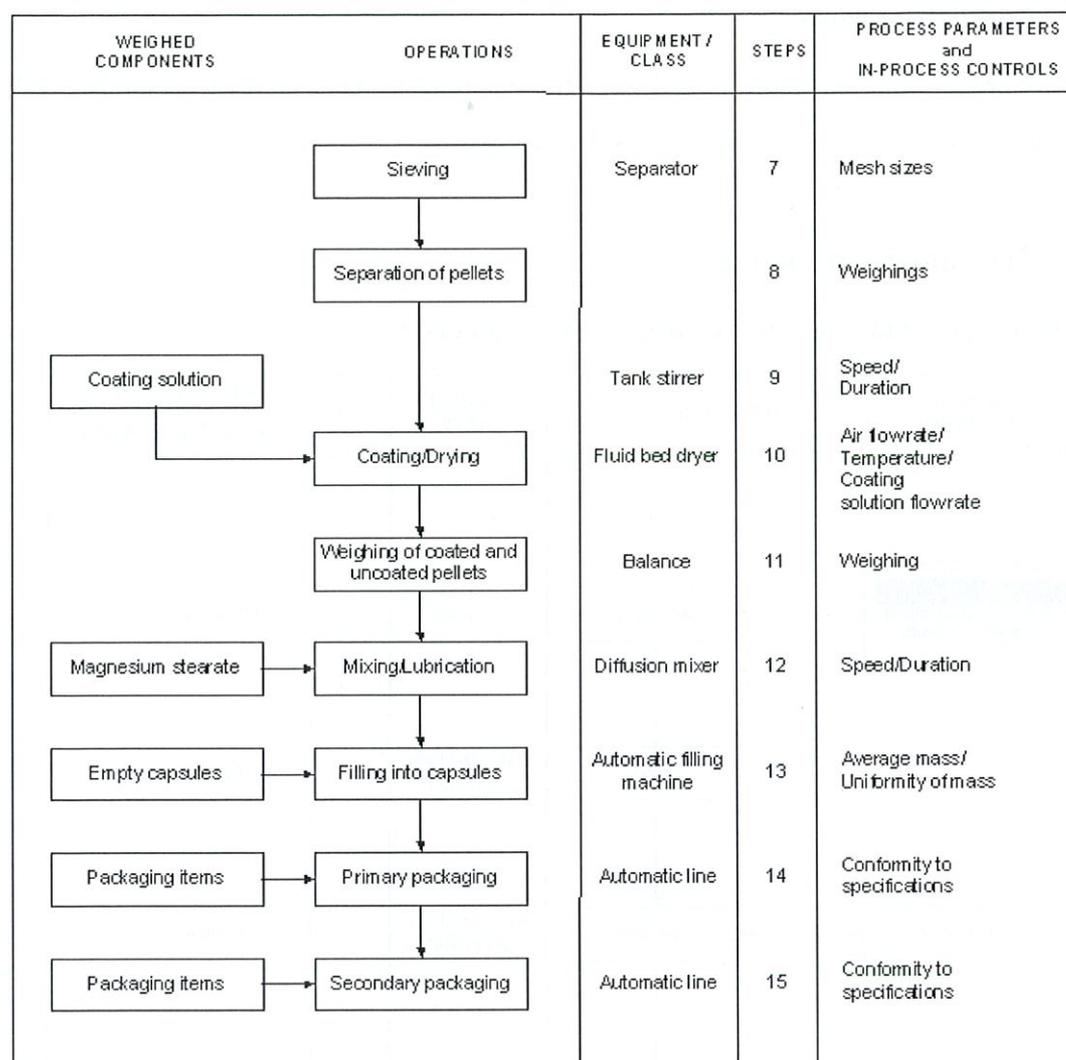


Figure 9 : Exemple de diagramme de production

5.8.4 DESCRIPTION DES EQUIPEMENTS

Le type d'équipement servant à la fabrication et au conditionnement doit être mentionné, si possible avec son emplacement (numéro de cellule) et son statut de qualification.

5.8.5 REVUE DES FOURNISSEURS DE MATIERES PREMIERES ET ARTICLES DE CONDITIONNEMENT

Les différents fournisseurs de matière première sont recensés, cette étape doit aussi faire apparaître les différentes réclamations envoyées aux fournisseurs de matières premières et articles de conditionnement. Les éventuels changements de fournisseur doivent être mis en

évidence. Si un fournisseur est amené à avoir plus de réclamations que les années précédentes, une revue de son statut doit être effectué afin d'anticiper tous les impacts sur le produit.

5.8.6 REVUE DES METHODES ANALYTIQUES

Un état des lieux doit être effectué afin d'identifier les différentes méthodes analytiques utilisées pour analyser le produit fini et les matières premières. Les modifications et leurs états de validation doivent être mentionnés.

5.8.7 LISTE DES LOTS SELECTIONNES

La liste des lots doit être établie, mettant en évidence le nombre de lots sur la période concernée, ainsi que leur statut : libéré, refusé, en attente ...etc.

5.8.8 DONNEES ANALYTIQUES ET IPC

5.8.8.1 Définitions

5.8.8.1.1 *Les données analytiques*

« 6.11. Le prélèvement d'échantillons doit être effectué selon des procédures écrites et approuvées précisant : la méthode d'échantillonnage ; le matériel à utiliser ; la quantité d'échantillons à prélever ; les instructions pour toute sous-division de l'échantillon ; le type et la nature du récipient à utiliser pour le prélèvement ; l'identification des contenants prélevés ; toute précaution particulière à observer, spécialement lors de l'échantillonnage de produits stériles ou dangereux ; les conditions de stockage ; les instructions de nettoyage et de stockage du matériel de prélèvement. » **Chapitre 6, bonnes pratiques de fabrication, ANSM [7]**

Les données analytiques sont les résultats des tests effectués sur le produit fini par le laboratoire de contrôle qualité. Tous les résultats des analyses effectués au laboratoire sont enregistrés, tout doit être parfaitement tracé.

5.8.8.1.2 Les IPC

« Des procédures écrites doivent être établies pour suivre l'avancement et contrôler la performance des étapes du procédé à l'origine de la variabilité des caractéristiques de qualité des intermédiaires et des substances actives. Les contrôles en cours de procédé et leurs critères d'acceptation doivent être définis sur la base des informations collectées pendant la phase de développement ou des données historiques. » **Partie 2, bonnes pratiques de fabrication, ANSM [7]**

Les IPC (In Process Controls) sont les tests effectués au cours de la production. Ils permettent de surveiller le processus de fabrication et d'effectuer un contrôle statistique.

5.8.8.2 Analyse des résultats

Pour chaque contrôle retenu, les données analytiques et IPC de chaque lot doivent apparaître dans la revue annuelle qualité produit. Les valeurs sont reportées dans l'ordre chronologique sur une carte dite « carte de contrôle » avec les tolérances minimum et maximum représentées que l'on nomme les spécifications et les limites critiques supérieure et inférieure.

Les BPF évoquent ces spécifications : « Des spécifications, dûment approuvées et datées, doivent être établies pour les matières premières, les articles de conditionnement et les produits finis » ; « Les spécifications décrivent en détail les exigences auxquelles doivent se conformer les produits et composants utilisés ou obtenus au cours de la fabrication. Elles servent de base à l'évaluation de la qualité. » **Chapitre 4, bonnes pratiques de fabrication, ANSM [7]**

Une comparaison des données des précédentes revues est effectuée afin d'identifier d'éventuelle amélioration, dégradation ou stabilité. Si une anomalie est identifiée elle doit être décrite et mettre en évidence les éventuelles déviations et CAPA créées.

5.8.9 RENDEMENTS

Il est nécessaire de calculer les rendements, pour vérifier l'absence de dérive au cours de la production (perte de matière, ajout de mauvaise matière, détection d'une fuite...etc.). Les résultats seront présentés sous forme de carte de contrôle afin d'identifier d'éventuelles anomalies. Exemple : calcul du rendement de compression ou de mise en gélule.

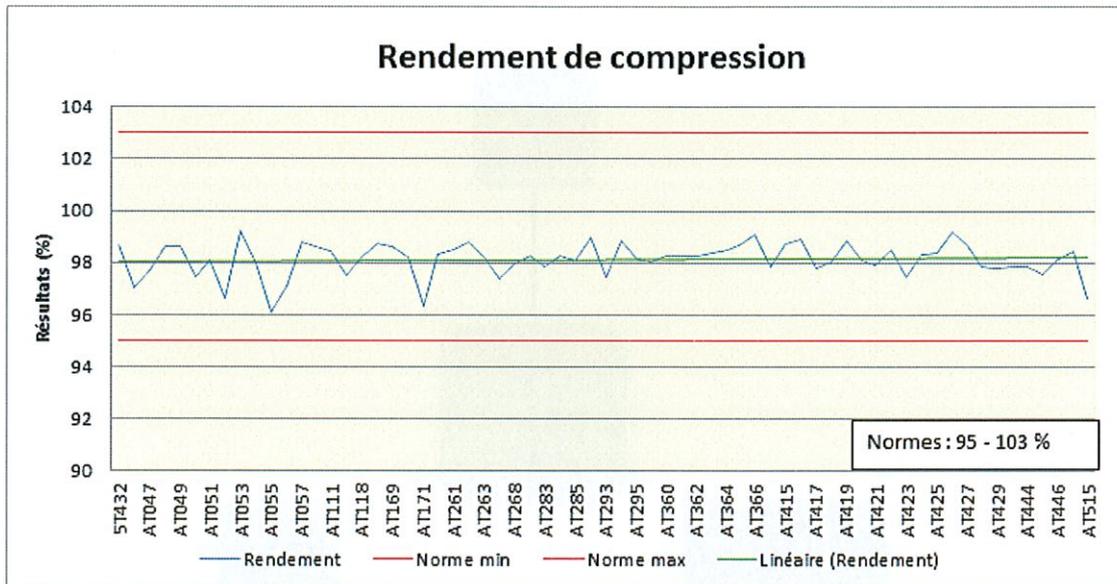


Figure 10 : Exemple de représentation graphique des rendements de compression dans la RAQP

5.8.10 ANALYSE DE CAPABILITE

La capacité est l'aptitude d'un procédé de production ou d'un moyen à respecter des spécifications.

Elle est calculée pour les paramètres critiques et permet de savoir si le processus est ou n'est pas capable. Si un processus est non capable, il faudra déterminer l'origine du problème, cela peut aboutir à la mise en place d'une CAPA (Action corrective et préventive). Cette notion sera détaillée dans la partie suivante.

5.8.11 STABILITES [6]

5.8.11.1 Généralités

Tous les médicaments, humains ou vétérinaires, sont obligatoirement soumis à des études de stabilité. Ces études renseignent sur les variations de la qualité d'un médicament avec le temps sous l'influence d'un ensemble de facteurs environnementaux : température, humidité et lumière.

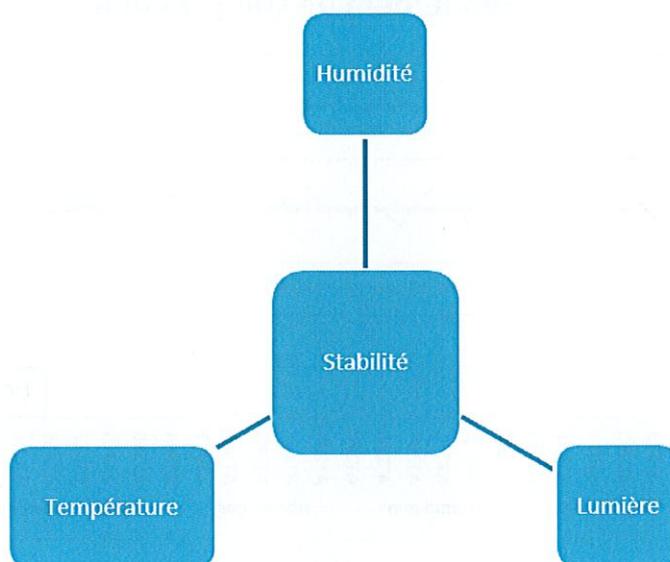


Figure 11 : Schéma des facteurs environnementaux influençant la stabilité du produit

Les conséquences de l'instabilité des médicaments peuvent être : une altération de l'aspect, une altération des caractères organoleptiques, une perte plus ou moins importante d'activité, une augmentation des effets indésirables et même de la toxicité du médicament.

5.8.11.2 Différentes études de stabilité

Il y a différentes études de stabilité en fonction du cycle de vie du médicament.

Phase	Objectifs des études de stabilité
Développement	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Détermination de la durée limite de conservation du médicament dans des conditions de stockage précises. ➤ Identification des dérivés de dégradation et détermination de leur éventuelle toxicité / activité ➤ Choix du meilleur conditionnement. ➤ Recherche des conditions de conservation optimales.
Commercialisation (Ongoing stability studies)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Détection des dérives de stabilité

5.8.11.3 Ongoing stability studies

L'étude doit être effectuée sur au moins 1 lot/formule/conditionnement primaire, fabriqué dans l'année. Le nombre de lots placés en stabilité dépend aussi du nombre de lots fabriqués dans l'année par produit. Tous les lots placés en stabilité apparaitront dans la revue annuelle qualité produit avec les méthodes utilisées. Cela permet de vérifier que le produit reste conforme aux spécifications dans les conditions de stockage appropriées.

5.8.12 BILAN DES ANOMALIES

Une revue de l'ensemble des anomalies (OOS, OOT, déviations, réclamations) touchant le produit est nécessaire, une synthèse doit être effectuée pour identifier : les causes de ces anomalies, leurs récurrences et les CAPA éventuellement mises en œuvre.

5.8.12.1 Déviations

Une déviation est un écart par rapport aux procédures, spécifications et autres instructions écrites, existantes ou aux exigences réglementaires, elle peut avoir un impact sur la qualité du produit.

Une déviation peut être :

- Mineure : sans impact sur la qualité du produit
- Majeure : avec impact potentiel sur la qualité du produit
- Critique : avec impact avéré sur la qualité du produit.

Différentes actions peuvent être mises en place :

- Actions immédiates : actions mises en place pour sécuriser le lot
- Actions curatives : actions entreprises pour éliminer la non-conformité potentielle
- Actions correctives : actions destinées à éliminer la ou les causes d'une non-conformité détectée pour éviter sa récurrence
- Actions préventives : actions destinées à éviter un défaut qui n'est pas encore apparu.

L'évaluation est basée sur des critères de conformité et/ou de risque patient et/ou d'écart par rapport aux requis réglementaires.

5.8.12.2 Cartographie du processus réalisation de gestion des déviations

Cf. Annexe 2 : cartographie du processus réalisation de gestion des déviations

5.8.12.3 Réclamations

Une réclamation est une information écrite, électronique ou orale faisant état de déficiences relatives à l'identité, la qualité, la durée de vie, la fiabilité, la sécurité, l'efficacité ou l'effet d'un produit après sa libération pour distribution.

« Tout fabricant doit mettre en œuvre un système d'enregistrement et de traitement des réclamations ainsi qu'un système de rappel rapide et permanent des médicaments présents dans le circuit de distribution. Toute réclamation concernant un défaut de fabrication doit être enregistrée et étudiée par le fabricant. » Chapitre 8, bonnes pratiques de fabrication, ANSM [7]

Chaque réclamation produit doit être mise en évidence dans la RAQP, il doit être mentionné si la réclamation est imputable au site ou si elle ne l'est pas.

5.8.12.3.1 *Cartographie du processus réalisation de gestion des réclamations*

Cf. Annexe 3 : cartographie du processus réalisation de gestion des réclamations

5.8.12.4 Résultats OOS (Out of specification) OOT (out of trend)

Un OOS est un résultat non conforme (en dehors des spécifications établies pour le produit). Pour écarter toutes erreurs provenant du laboratoire de contrôle, un retest est souvent effectué. Un résultat hors tendance (OOT) est conforme mais est en dehors des limites OOT, définies pour prévenir les résultats OOS. Les limites OOT servent à alerter.

5.8.13 CHANGE CONTROL

Tout changement dans les activités de production peut avoir un impact sur les matières, les produits, le procédé, les équipements, les locaux, les utilités, le système qualité du produit ou le statut de validation du procédé.

Il y a deux types de changements :

- Les changements internes : initiés par une personne du site
- Les changements externes : initiés par les clients externes

Les changements peuvent avoir un impact réglementaire et/ou un impact qualité.

Une synthèse de l'ensemble des changements impactant le produit sur la période doit être effectuée mettant en évidence les changements avec impact qualité et/ou réglementaire.

5.8.14 RETRAITEMENT, REPROCESSING, RETOUR ET RAPPEL

Un état des lieux des retraitements, reprocessings, retours et rappels doit être effectué, les causes entraînant ces actions ainsi que les CAPA mises en œuvre doivent être présentées.

5.8.14.1 Retraitement :

Un retraitement correspond à l'utilisation, pour tout ou une partie d'un lot, d'un processus différent de celui validé, c'est à dire avec une ou plusieurs étapes de production différentes de celles décrites dans la technique ou ajout d'une ou plusieurs étape(s) supplémentaire(s) afin

d'obtenir un produit conforme. Il doit faire l'objet de contrôles approfondis au moment de sa mise en œuvre et avant libération.

5.8.14.2 Reprocessing :

Un reprocessing consiste à répéter une phase ou partie de phase du process validé d'un produit, afin d'obtenir un produit conforme aux spécifications ; exemples de reprocessing :

- re-séchage
- réalisation d'une 2ème étape de broyage d'un mélange après résultats de granulométrie non conformes.

5.8.14.3 Retour

C'est un renvoi d'un médicament par le client au fabricant ou au distributeur, suite à un défaut de qualité constaté.

5.8.14.4 Rappel

C'est une action volontaire pour récupérer un ou plusieurs lots suite à un défaut réel ou potentiel constaté après la mise sur le marché du lot.

5.8.15 QUALIFICATION/VALIDATION

Qualifier, c'est établir une preuve documentée, avec un haut degré d'assurance, pour une utilisation spécifique, selon des critères d'acceptation définis à l'avance, qu'un équipement fonctionne de façon reproductible, fiable et conformément aux intentions conceptuelles. On qualifie un équipement ou un système et on valide un procédé, une méthode analytique, un nettoyage et un système informatique.

Chaque revue annuelle qualité produit doit faire le point sur les qualifications et validations effectuées pendant l'année.

5.8.16 DONNEES REGLEMENTAIRES

La revue annuelle qualité doit faire le point sur les éventuelles variations et renouvellement d'AMM.

5.8.17 AGREMENTS QUALITES

Une revue des « agréments qualité » pour la fourniture de produits finis et pour la sous-traitance analytique doit être effectuée. Il s'agit de la revue des accords existants entre le donneur d'ordre et le sous-traitant.

6 LA REVUE ANNUELLE QUALITE PRODUIT : UNE AIDE A LA GESTION ET L'AMELIORATION DE LA QUALITE.

6.1 AMELIORATION CONTINUE [10][11][12]

Un organisme doit déterminer et sélectionner les opportunités d'amélioration et entreprendre toutes les actions nécessaires pour satisfaire aux exigences du client et accroître la satisfaction du client/patient.

Cela doit inclure:

- l'amélioration des produits et des services afin de satisfaire aux exigences, aux besoins et attentes futures des clients.
- la correction, la prévention ou la réduction des effets indésirables.
- l'amélioration de la performance et de l'efficacité du système de management de la qualité.
- la maîtrise et l'élimination des anomalies.

Il est nécessaire d'identifier les déviations, résultats OOS (résultats hors spécifications), résultats OOT (résultats hors tendance), réclamations et les non-conformités et traiter leurs causes. Pour trouver la cause de ces anomalies, il faudra réaliser des investigations. Toutes les investigations doivent être bien menées et de manière efficace car les délais sont définis.

6.2 IDENTIFICATION DES ANOMALIES DANS LA RAQP [12]

Plusieurs éléments permettent de mettre en évidence des anomalies dans la RAQP :

- la comparaison des résultats de chaque année permet de vérifier l'absence ou la présence d'une dérive au cours des années.
- les cartes de contrôles permettent de mettre en évidence une dérive.
- l'analyse des tendances.
- le calcul de la capacité pour les paramètres critiques permet d'avoir une information sur la capacité du processus de fabrication et donc sa fiabilité.
- la récurrence des déviations, réclamations, OOS et OOT.

6.3 LA MAITRISE STATISTIQUE DES PROCESSUS (MSP) : UN OUTIL DE SUIVI UTILISE DANS LA RAQP. [13][14][15][16][17]

6.3.1 DESCRIPTION

Tout processus quel qu'il soit est incapable de reproduire à l'identique un produit (comprimé, gélule etc..), pour chaque caractéristique du produit, on note une dispersion. Cette dispersion est engendrée par 5 éléments : la matière, le matériel, le milieu, les méthodes et la main d'œuvre. Ces 5 éléments peuvent faire varier les caractéristiques du produit et amener un produit à être non conforme par rapport aux spécifications. L'analyse de ces éléments dits « 5M » est la base de la maîtrise statistique des processus.

La démarche de maîtrise statistique des processus est l'application de techniques statistiques pour piloter, ajuster une opération et pour en contrôler sa qualité. L'objectif est de connaître, maîtriser et réduire la variabilité d'un processus et que celui-ci reste stable dans le temps.

6.3.2 OUTILS

La MSP s'appuie sur deux outils fondamentaux :

- le suivi des processus par des « cartes de contrôle »
- la mesure des capacités des moyens de production

Ces sont deux éléments utilisés dans la RAQP.

6.3.3 CAUSES DE DISPERSION D'UN PROCESSUS

6.3.3.1 Causes communes

Les causes communes sont très nombreuses, dans les processus elles sont présentes à différents niveaux. Elles provoquent des variations naturelles, normales, des caractéristiques du produit. L'ensemble des causes communes forme la variabilité intrinsèque du procédé et suit en général une loi Normale.

6.3.3.2 Causes spéciales

Les causes spéciales sont en générales peu nombreuses, elles sont dues à un évènement souvent imprévisible, irrégulier et identifiable. Elles provoquent des variations accidentelles et anormales des caractéristiques du produit.

L'apparition d'une cause spéciale nécessitera la mise en place d'une action sur le processus.

6.3.3.3 Représentation graphique des causes communes et des causes spéciales

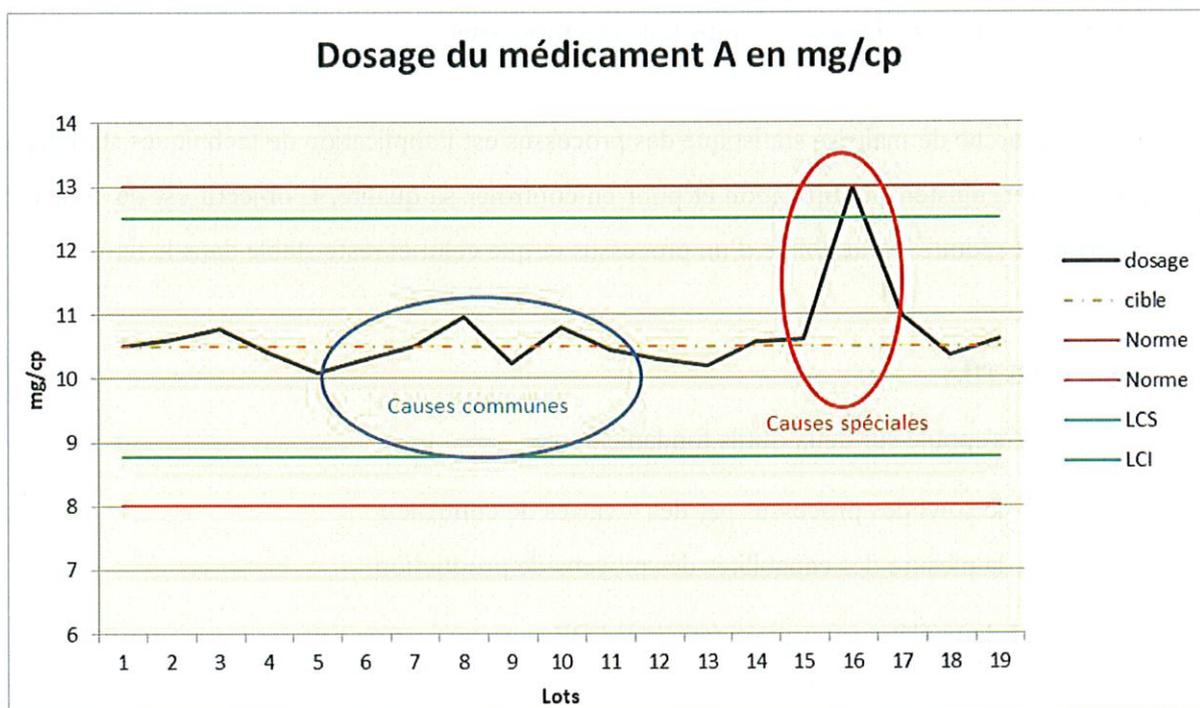


Figure 12 : Représentation graphique des causes communes et causes spéciales

6.3.4 LES CARTES DE CONTROLES STATISTIQUES [18][19][20]

6.3.4.1 Définition

La carte de contrôle est un outil d'analyse visuel qui évalue les éventuelles dérives d'un processus par rapport à des limites préalablement calculées en distinguant les causes communes, des causes spéciales. Elle est utilisée pour l'analyse en routine et dans les revues annuelles qualité produits. La création de ces cartes de contrôle s'appuie sur des fichiers de

type Excel. Elle représente le suivi dans le temps d'une caractéristique qui est importante par rapport aux autres caractéristiques du produit, du processus ou autres.

Les cartes de contrôles permettent de piloter la production par rapport aux limites naturelles du processus (LCI et LCS) et non par rapport aux spécifications qui représentent l'intervalle de tolérance défini par la tolérance supérieure (Ts) et la tolérance inférieure (Ti) qui servent seulement à accepter ou refuser une production.

6.3.4.2 Carte de contrôle par mesure de la moyenne.

Le caractère étudié est une mesure moyenne (exemple : moyenne de dosage d'un lot ou d'un échantillon). L'objectif de cette carte est de s'assurer que la tendance est stable et le plus proche possible de la cible. C'est la principale carte de contrôle utilisée dans la revue annuelle qualité produit.

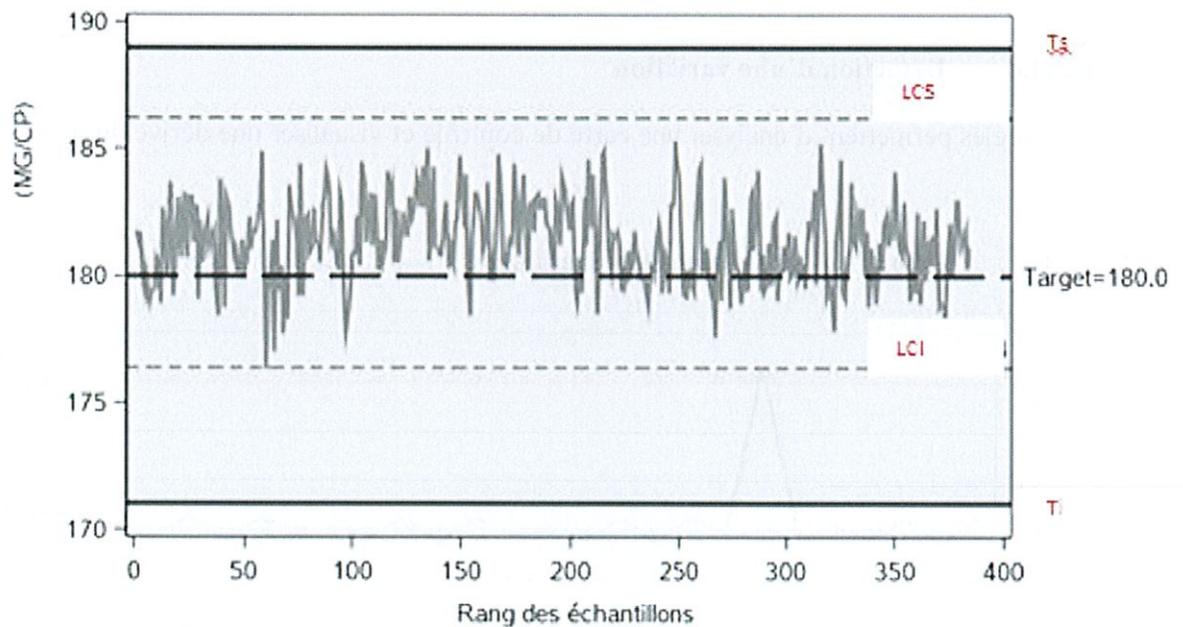


Figure 13: Exemple de carte de contrôle par mesure de la moyenne d'un paramètre
LCS : limite critique supérieure, LCI : limite critique inférieure, Ts/Ti : tolérance supérieure et tolérance inférieure qui sont les spécifications.

6.3.4.3 Calcul des limites

Si le paramètre mesuré suit une loi de distribution normale, la quasi-totalité des valeurs se situent entre $\pm 3\sigma$:

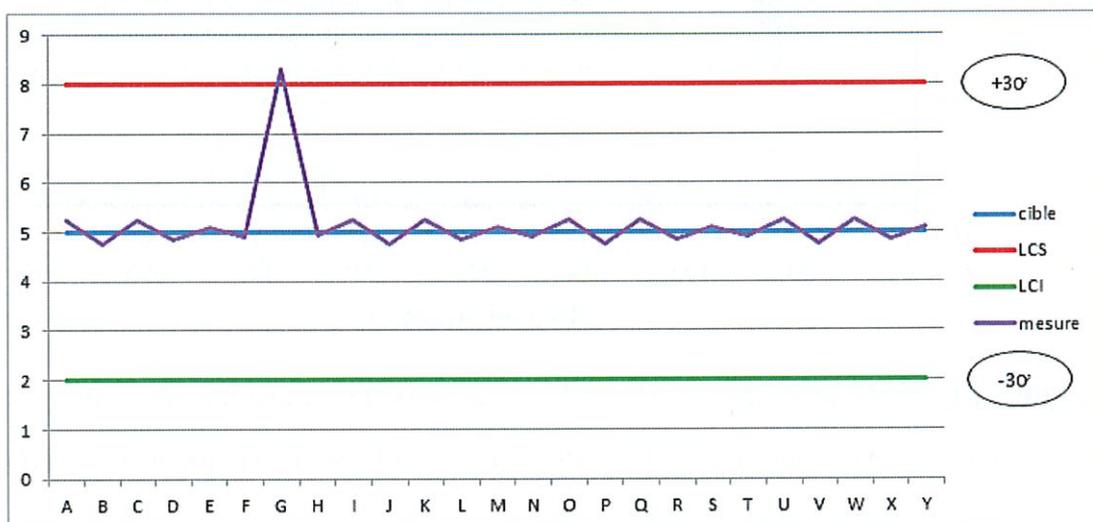
- LCS : limite critique supérieure = moyenne $+3\sigma$.
- LCI : limite critique inférieure = moyenne $- 3\sigma$.
- σ : écart type des valeurs mesurées

En rajoutant, sur les cartes de contrôle, les limites de spécifications (Ts et Ti) du paramètre étudié, qui fixent l'intervalle de tolérance à ne pas dépasser, on se rend compte du centrage du procédé grâce aux LCI et LCS. Sur la figure 9, on peut remarquer que le processus est décentré.

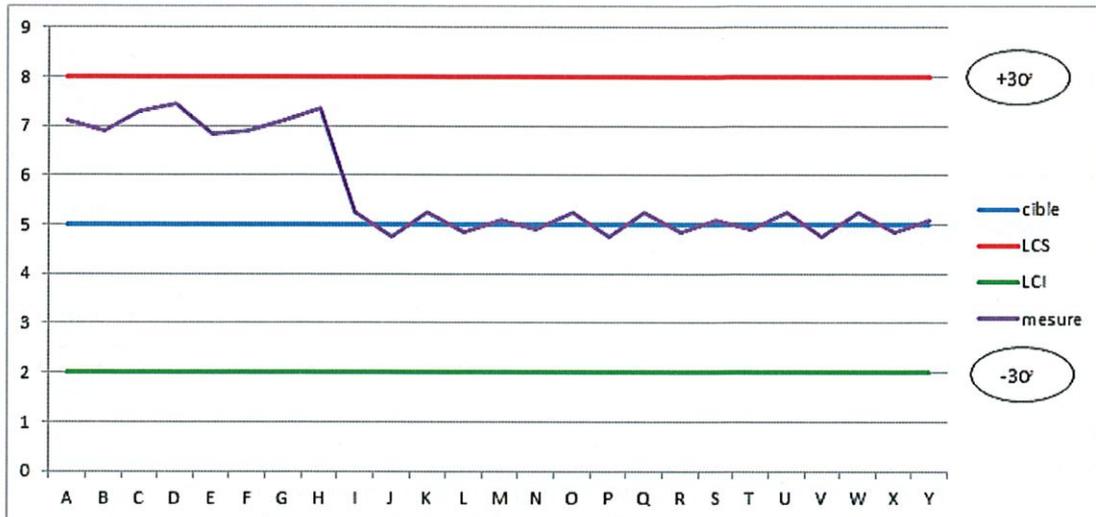
6.3.4.4 Détection d'une variation

6 règles permettent d'analyser une carte de contrôle et visualiser une dérive du processus :

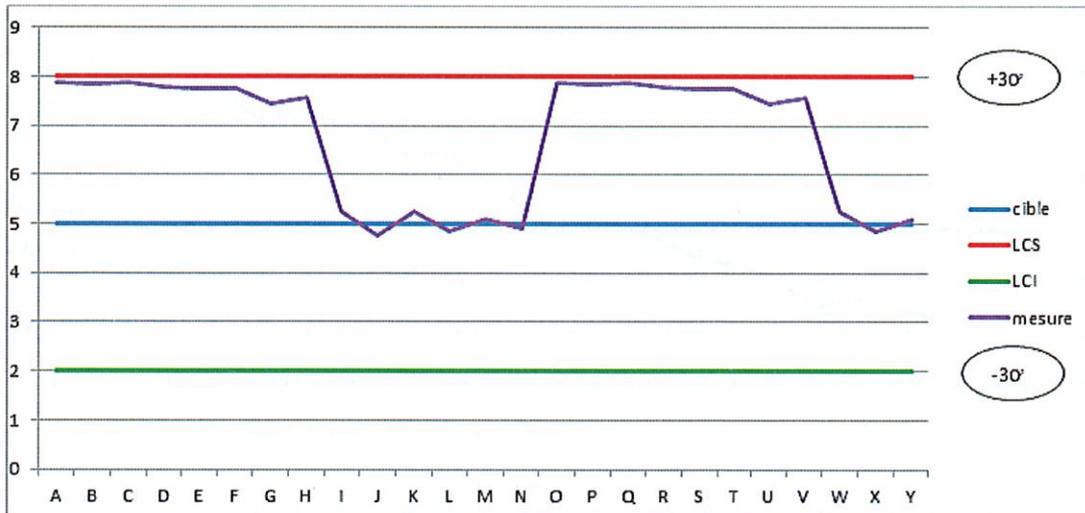
- 1 point en dehors d'une limite critique



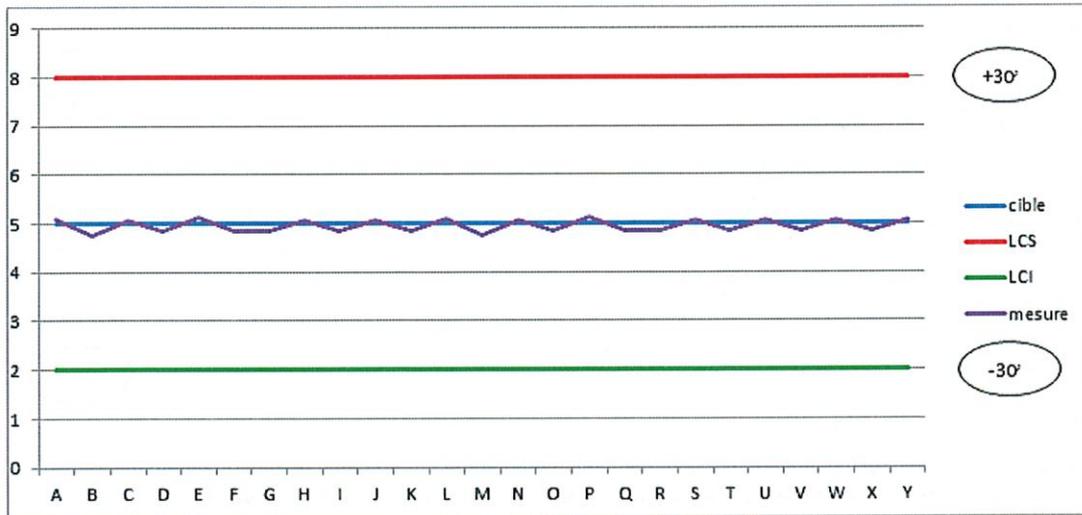
- 8 points ou plus au-dessus ou en-dessous de la moyenne



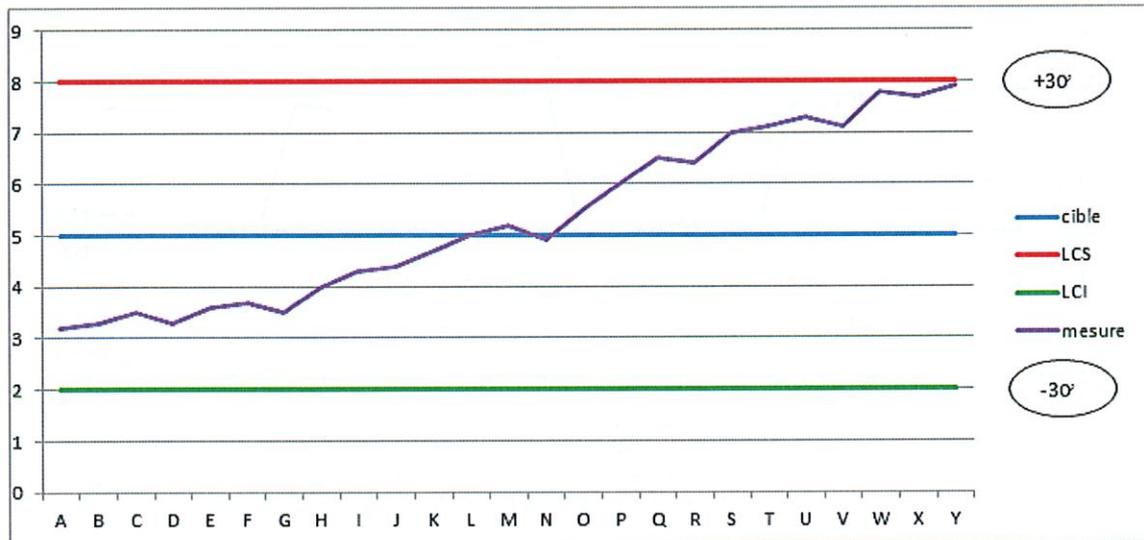
- 2 séries de points éloignés de la ligne moyenne



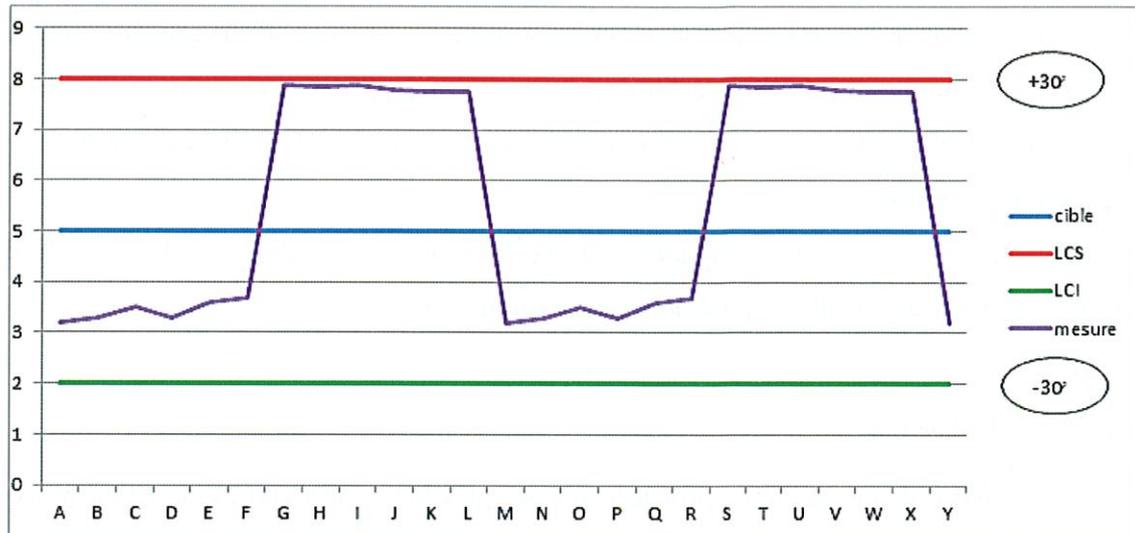
- Tous les points sont très proches de la ligne moyenne



- Tendances ascendantes ou descendantes



- Répartition cyclique des points



6.3.5 ANALYSE DES TENDANCES.

Les moyennes des résultats des paramètres étudiés dans la revue annuelle qualité produit sont généralement linéaires. Pour étudier la tendance du paramètre, on peut rajouter une courbe de tendance linéaire sur notre graphique Excel. Elle donnera une information sur la tendance du paramètre étudié. La tendance pourra être stable, à la hausse ou à la baisse. Le but est que la courbe de tendance soit la plus proche de la cible du paramètre étudié et stable. (Cf. figure 7 : la courbe verte est une courbe de tendance linéaire)

En fonction de la tendance, des CAPAs pourront être mises en œuvre. Par exemple, si une courbe de tendance montre une nette tendance à la baisse, il faudra chercher la cause à l'origine de cette tendance.

6.3.6 LA CAPABILITE [15]

L'analyse de la capabilité permet de vérifier que les systèmes de mesure et de contrôle sont fiables et que les procédés de fabrication sont capables de respecter les spécifications imposées et qu'ils sont maîtrisés.

6.3.6.1 Prérequis au calcul de la capabilité

Il faut tout d'abord comparer la dispersion du procédé avec l'intervalle de tolérance fixé afin d'analyser le centrage du procédé, celui-ci peut être centré ou décentré. Afin de calculer les indices de capabilité, il faut que les exigences soient clairement définies (T_s et T_i) et que la distribution soit normale.

Pour effectuer ce calcul de capabilité, il est recommandé de disposer d'au moins dix résultats, et, pour une meilleure précision, d'en avoir trente.

6.3.6.2 Indice C_p

C_p est l'indice de capabilité du procédé pour les procédés centrés. Il évalue si un procédé est capable de fonctionner dans un intervalle déterminé.

$$C_p = IT / DO = (T_s - T_i) / 6\sigma$$

où

- IT est l'Intervalle de Tolérance,
- DO est la Dispersion Opérationnelle,
- T_s et T_i sont respectivement la valeur supérieure et inférieure de tolérance : les spécifications
- σ est l'écart type des valeurs mesurées.

6.3.6.3 Indice C_{pk}

C_{pk} est l'indice de capabilité du procédé lorsque le procédé n'est pas centré. Il aide à apprécier la dispersion et le centrage du procédé pour le paramètre observé (C_{pks} et C_{pki}).

$$C_{pk} = \min [(T_s - X) / 3\sigma, (X - T_i) / 3\sigma] = \min [C_{pks}, C_{pki}]$$

où

- T_s et T_i sont respectivement la valeur supérieure et inférieure de l'intervalle de tolérance,
- X est la valeur moyenne obtenue pour le paramètre
- σ est l'écart type des valeurs mesurées.

6.3.6.4 Interprétation

L'indice de Capabilité du moyen de production est considéré acceptable lorsque $C_p \geq 1$. Si $C_p \approx C_{pk}$, alors le procédé est centré.

Comme le C_{pk} s'intéresse à la fois au centrage et à la dispersion du processus, on dit qu'un processus est apte si son $C_{pk} > 1$. Le C_{pk} est toujours $<$ au C_p .

Si $C_{pk} = C_p$, le processus est centré sur les T_i et T_s , la moyenne et la distribution du processus sont proches de la cible. L'objectif est d'avoir un C_{pk} le plus élevé et le plus proche possibles du C_p .

Si $C_{pk} < 1$: procédé non capable,

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

Si $1.33 \leq C_{pk} < 2$: le coefficient est bon,

Si $C_{pk} \geq 2$: le coefficient est excellent.

Lors de chaque revue annuelle qualité, le calcul des indices de capabilité est effectué pour les paramètres les plus critiques du process. Si ceux-ci ne sont pas corrects, le processus n'est pas capable, une investigation sera ouverte pour trouver la cause à l'origine du problème et des actions correctives seront mises en place. C'est un vrai outil qui permet de se rendre compte de la maîtrise et de la stabilité du processus.

6.4 EXEMPLE DE SUIVI DES VALEURS DE DOSAGE DU PRODUIT Y.

Les différentes valeurs de dosage sont en annexe 5.

6.4.1 CARTE DE CONTROLE DE MESURE DE LA MOYENNE

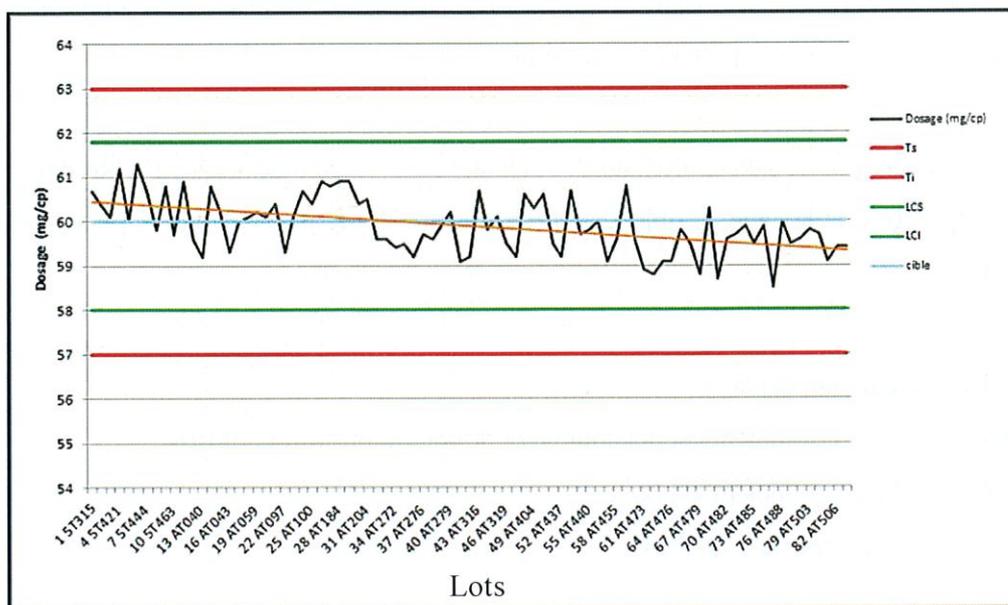


Figure 14 : carte de contrôle de la moyenne des valeurs de dosage du produit y (en orange courbe de tendance linéaire)

6.4.2 ANALYSE

Moyenne	59,9
Ecart-type	0,6
LCS (moyenne+3 σ)	61,8
LCI (moyenne-3 σ)	58,0
Cp	1,57
Cpk	1,52

On peut observer un très léger décentrage mais le Cpk est très proche du Cp. La capacité du procédé est bonne ($1.33 \leq Cpk < 2.00$). Il y a une légère tendance à la baisse mais les valeurs restent proches de la cible.

6.5 LA REVUE ANNUELLE QUALITE EST LE SUPPORT DE NOMBREUSES INVESTIGATIONS

La revue annuelle qualité produit est, comme indiquée dans les précédentes parties, la synthèse de toutes les données élaborées pendant une année de production. Toutes les informations et événements importants sont extraits, interprétés et mis en forme. Lors d'une investigation, chaque service de l'entreprise pourra se référer à cette revue et celle-ci pourra servir de support à l'investigation.

La revue annuelle qualité produit permet donc de gagner un temps considérable lors des investigations suite à l'identification d'une anomalie en dehors du processus de revue annuelle qualité produit. Elle permettra notamment de répondre plus rapidement à certaines réclamations clients ou traiter plus rapidement une déviation.

6.6 LES OUTILS DE RESOLUTION DE PROBLEMES UTILISES APRES L'IDENTIFICATION D'ANOMALIE DANS LA RAQP

Une fois l'anomalie mise en évidence lors de l'élaboration de la RAQP, il faut trouver la cause de cette anomalie. Pour s'aider, un certain nombre d'outils de résolution de problèmes sont utilisés dans l'industrie. Les 4 outils les plus couramment utilisés seront présentés dans les parties suivantes.

6.6.1 CARTOGRAPHIE DU PROCESSUS DE REALISATION DE L'INVESTIGATION

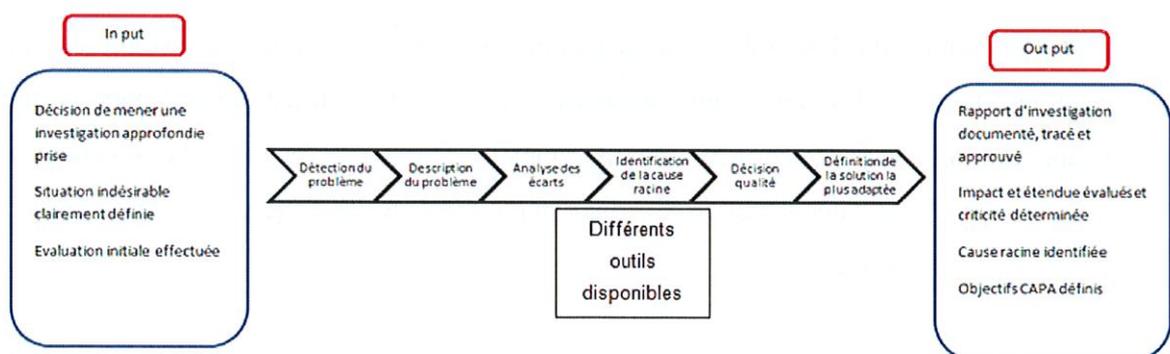


Figure 15 : Cartographie du processus de réalisation de l'investigation

6.6.2 BRASSAGE D'IDEE OU BRAINSTORMING [21][22][23]

Une réunion de brainstorming prend la forme d'une réunion de groupe où chacun est invité à émettre des idées ou suggestions en relation avec le sujet de l'étude. L'animateur doit s'assurer de l'objectivité des suggestions émises.

6.6.3 LE QQQQCCP [21][22][23]

Le QQQQCCP signifie : « Quoi, Qui, Où, Quand, Comment, Combien, Pourquoi ? ».

Cet outil permet de définir de la manière la plus complète possible une problématique. Ce faisant, le QQQQCCP facilite l'identification des actions préventives et correctives à adopter.

Il permet de collecter rigoureusement les informations nécessaires pour répondre à une problématique en suivant une logique de questionnement.

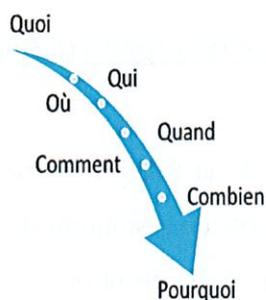


Figure 16 : Illustration du QQQQCCP

6.6.4 DIAGRAMME DES CAUSES ET EFFET [21][22][23]

Le diagramme d'ISHIKAWA, ou diagramme de cause à effet, est une représentation structurée de toutes les causes qui conduisent à une situation. Il est généralement réalisé en groupe. Son intérêt est de permettre aux participants de partager leur vision et d'échanger sur les causes possibles d'une situation. Le diagramme présente les facteurs causaux identifiés et classés dans 5 catégories.

En effet, il a été repéré que les facteurs causaux relèvent généralement de ces 5 catégories :

- la matière,
- le matériel
- le milieu,
- les méthodes ;
- la main d'œuvre

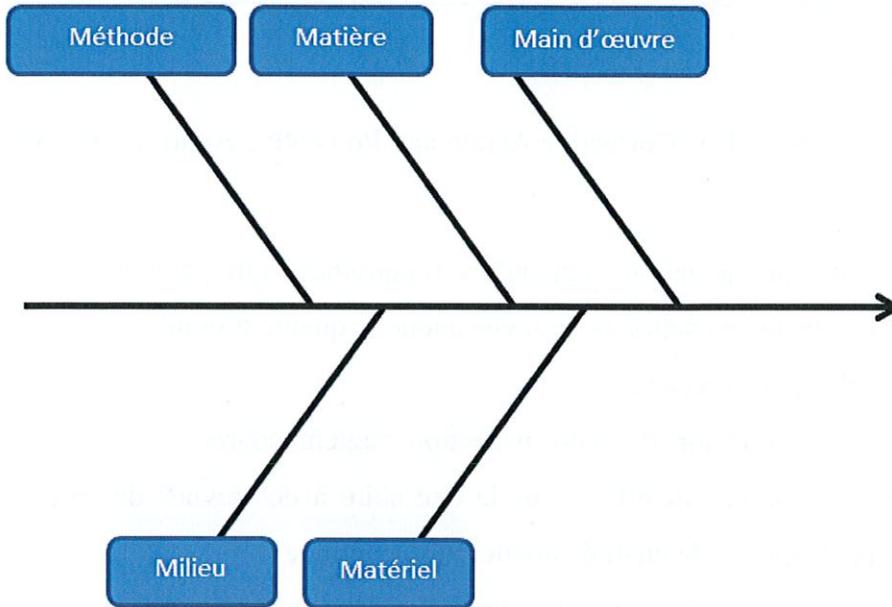


Figure 17 : Illustration du 5M

6.6.5 LES 5 POURQUOI. [21][22][23]

Cet outil consiste à se poser la question « pourquoi ? » 5 fois de suite. L'objectif de cet outil est de chercher en profondeur les causes qui expliquent l'apparition du problème. Il est souvent utilisé après avoir réalisé un diagramme des causes à effet.

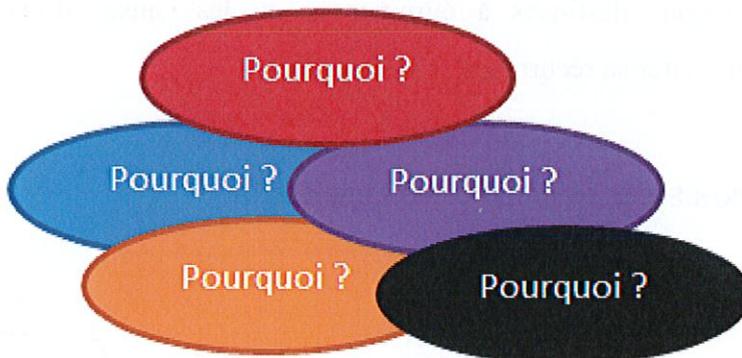


Figure 18 : Illustration des 5 Pourquoi

6.7 ACTION CORRECTIVE, ACTION PREVENTIVE ET REVUE D'EFFICACITE

6.7.1 DESCRIPTION.

De manière générale, les CAPA (Corrective Action and Preventive Action) sont créées à la suite :

- Des incidents ou déviations rencontrés (notamment qui peuvent être mis en évidence lors de la réalisation de la revue annuelle qualité produit).
- Lors de réclamations reçues.
- Lors de constats faits lors des auto-inspections règlementaires.
- D'anomalies qualités identifiées sur le site suite à des revues de tendance des procédés/analyses, suivis qualité, amélioration continue.
- Des plans d'action définis lors des différentes étapes du procédé de gestion des risques.

Une fois l'investigation effectuée et la root cause identifiée à la suite de la revue annuelle qualité produit, des actions peuvent être mises en place pour éviter la récurrence du problème.

Il y a deux types d'action :

- Actions préventives : action destinées à éviter un défaut qui n'est pas encore apparu.
- Actions correctives : actions destinées à éliminer la ou les causes d'une non-conformité détectée pour éviter sa récurrence

6.7.2 CARTOGRAPHIE DU PROCESSUS DE REALISATION DES CAPA

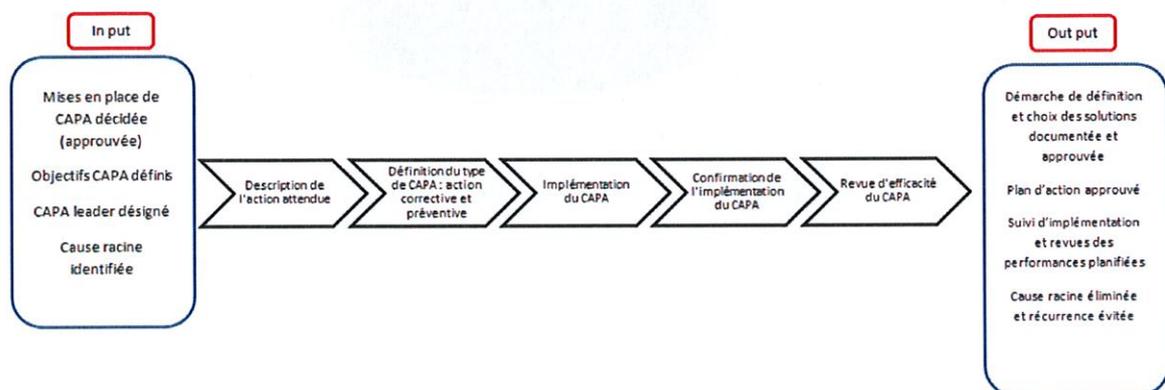


Figure 19 : Cartographie du processus de réalisation des CAPA

6.7.3 SUIVI DES CAPA.

La revue périodique de l'état d'avancement de chaque action doit être effectuée.

6.7.4 LA REVUE D'EFFICACITE.

La revue d'efficacité des actions correctives et préventives doit être effectuée pour éviter la récurrence d'un évènement.

Une revue d'efficacité (ER) est une étude portant sur l'efficacité des actions correctives et préventives implémentées pour éviter la récurrence d'un événement. La revue d'efficacité nécessite l'identification, la mise en place et le suivi de paramètres permettant de mesurer cette efficacité.

6.8 CONCLUSION

L'ensemble des données collectées dans la revue annuelle qualité produit peut mener à identifier des dérives, celles-ci font toutes l'objet d'une investigation rigoureuse qui peut entraîner la mise en place de CAPA. La RAQP est aussi régulièrement le support des investigations et permet un gain de temps considérable dans le traitement des déviations et des réclamations.

Par le biais de cette analyse rigoureuse de tous les paramètres du produit, la revue annuelle qualité produit est un outil de surveillance de l'ensemble des étapes de vie du produit (aval et amont) qui constitue la base de la gestion et l'amélioration de la qualité.

7 EXEMPLE D'APPLICATION SUR UN SITE DE FABRICATION DE FORME SECHE.

Dans les sous-parties suivantes, un exemple de mise en application de la RAQP en tant qu'outil de gestion et d'amélioration de la qualité sera présenté.

7.1 EXEMPLE D'APPLICATION : ENQUETE ELARGIE SUITE A DES VALEURS DE DISSOLUTION HORS TENDANCES POUR LE MEDICAMENT X

7.1.1 DESCRIPTION DE L'EVENEMENT

Des résultats OOT (à tendance basse) en dissolution moyenne à 30 minutes du principe actif dans les comprimés ont été identifiés pour 5 lots, un lot à 87% et quatre lots à 88% pour des normes OOS \geq 85% et OOT à 89% pour un médicament.

Après une première investigation, l'origine laboratoire a été écartée. Une investigation plus détaillée a été déclenchée et a été confiée au service Assurance Qualité Produit et plus particulièrement à la responsable des RAQP. Les différentes RAQP du médicament ont été un des supports de l'investigation puisqu'elles sont la synthèse des différentes tendances et événements associés au médicament au cours des années.

7.1.2 REVUE DES TENDANCES ET DES CHANGEMENTS POUR LA PERIODE 2013-2016

Une revue des tendances de dissolution pour la période 2013-2016 et un état des lieux des changements effectués a été réalisé afin d'identifier des événements qui auraient pu engendrer un impact défavorable sur la dissolution de ces lots.

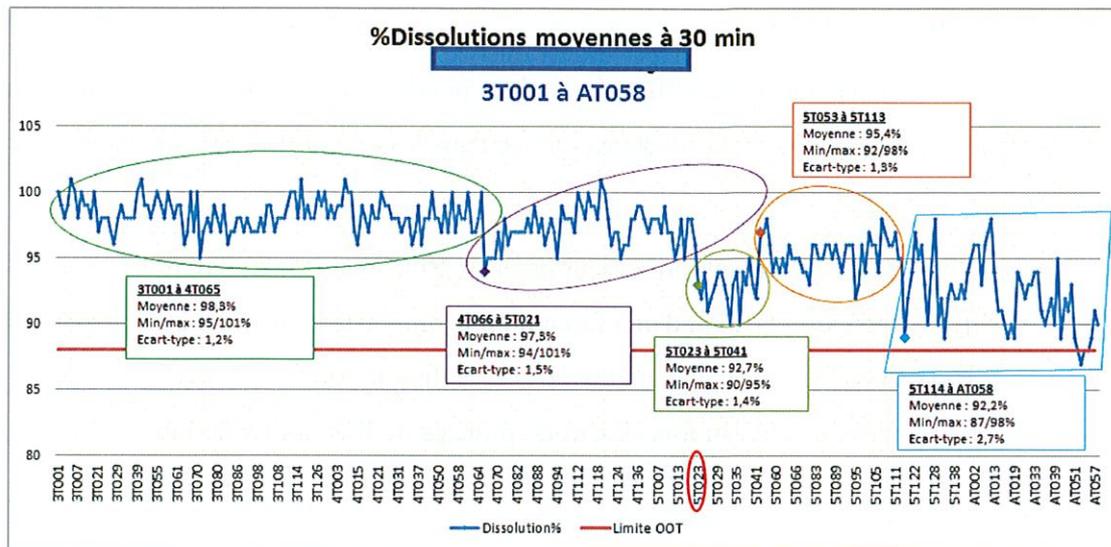


Figure 20 : Revue des tendances 2013-2016 de dissolution du principe actif

Une chute de dissolution de la substance active dans les comprimés du lot 5T023 au 5T041 est apparue dans le passé, liée à l'utilisation de deux lots 4T07267 et 5T00507 du fournisseur M de croscarmellose, matière à fort impact sur la dissolution du médicament. Suite à deux lots atypiques de croscarmellose un changement de fournisseur a été réalisé.

L'analyse détaillée des moyennes de dissolution depuis 2013 montre plusieurs paliers de dissolution. Les lots hors tendances font partie du dernier palier de dissolution à tendance à la baisse.

7.1.2.1 Revue des changements effectués sur la période

A la suite la baisse de dissolution du lot 5T023 au 5T041, trois changements ont été réalisés pour ce médicament (deux changements au niveau des matières premières et un au niveau du process) :

- Pour la croscarmellose un changement de fournisseur a été effectué (passage au fournisseur F)
- Pour le principe actif un changement de fournisseur a été effectué (passage du fournisseur BM au fournisseur AR)
- Un changement de force de pré-compression a été réalisé (de 50 daN à 200 daN)

7.1.3 HYPOTHESES EMISES

A la suite des 3 changements identifiés, 3 origines possibles qui auraient pu entraîner une baisse de dissolution moyenne de la substance active dans les comprimés à 30 minutes ont été identifiées :

- Un lien entre le nouveau fournisseur de croscarmellose et la dissolution
- Un lien entre l'application d'une force de précompression augmentée à partir du lot AT051 (passage de 50 daN à 200 daN) et la dissolution
- Un lien entre le nouveau fournisseur de principe actif et la dissolution

7.1.4 INVESTIGATION

Des études complémentaires ont été réalisées afin de définir la/les causes entraînant la baisse de dissolution :

- Etude de l'impact du changement de fournisseur de croscarmellose sur la dissolution
- Etude de l'impact du changement de fournisseur de principe actif sur la dissolution
- Etude de l'impact du changement de force de pré-compression sur la dissolution

Les deux dernières études ont été réalisées en parallèle.

7.1.4.1 Etude de l'impact du changement de fournisseur de croscarmellose sur la dissolution à 30 minutes de la substance active dans le comprimé

	Moyenne dissolution (%)
Croscarmellose du fournisseur M	97,5
Croscarmellose du fournisseur F	93,5

Matières premières engagées	Moyenne dissolution (%)
Croscarmellose du fournisseur F + principe actif du fournisseur CH	95
Croscarmellose du fournisseur F + principe actif du fournisseur AR	92,1

Le changement de fournisseur de croscarmellose a entraîné une baisse de dissolution (de 97.5% à 93.5%) qui ne peut pas expliquer les résultats des lots OOT à 87% et 86%. On peut noter une baisse plus importante de la dissolution depuis le passage au fournisseur AR de principe actif.

A la suite de cette étude complémentaire, le lien entre le nouveau fournisseur de croscarmellose et la dissolution a été écarté.

7.1.4.2 Etude de l'impact du changement de fournisseur de principe actif sur la dissolution.

7.1.4.2.1 Comparaison de la granulométrie moyenne du principe actif en fonction des différents fournisseurs.

La caractéristique principale du principe actif pouvant avoir un impact sur la dissolution est la granulométrie. Une étude de la granulométrie des différents fournisseurs a donc été réalisée.

Granulométrie sur tamis 850 μm (% passant) Norme (> ou = 95%)	Granulométrie AR	Granulométrie CH	Granulométrie BM
Moyenne	97,6	99,97	99,87
Ecart-type	1,15	0,18	0,34
Min	96	99	99
Max	100	100	100

La granulométrie moyenne du principe actif d'origine AR est significativement plus basse que celle des deux autres fournisseurs.

7.1.4.2.2 Impact de la granulométrie du principe actif sur la dissolution du médicament.

Une comparaison du profil de dissolution en fonction de la granulométrie du principe actif a été réalisée afin de vérifier l'impact de la granulométrie sur la dissolution du médicament.

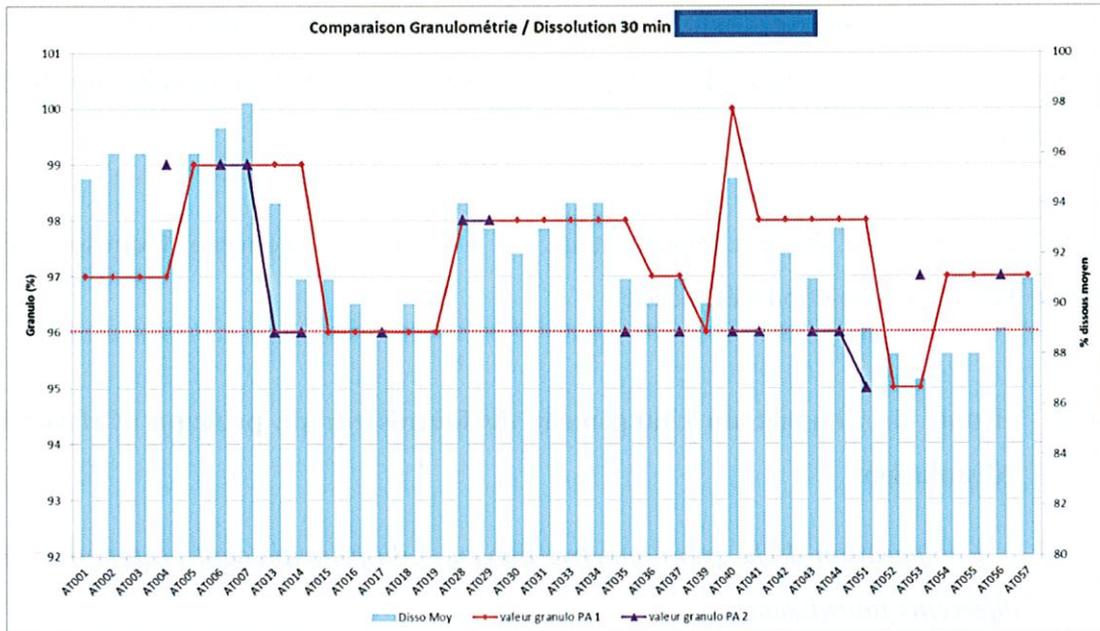


Figure 21 : Comparaison du profil de dissolution à 30 minutes du principe actif contenu dans le comprimé en fonction de la granulométrie du principe actif

Le graphique confirme que plus la granulométrie du principe actif est faible plus la dissolution est basse.

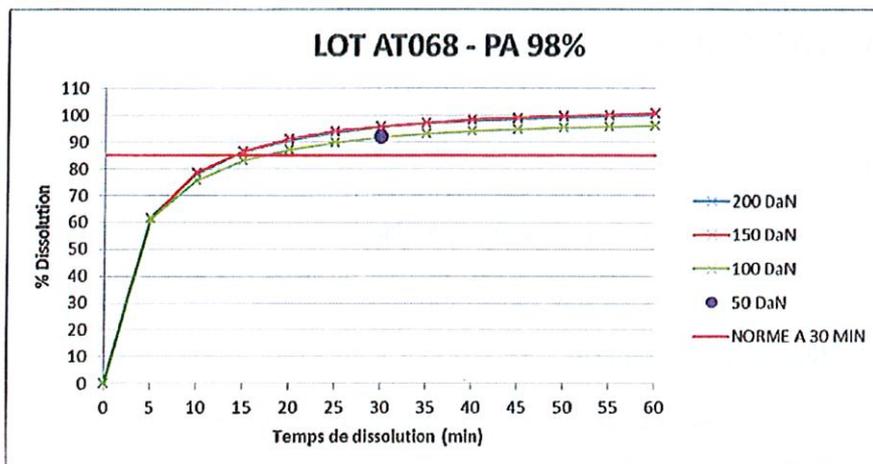
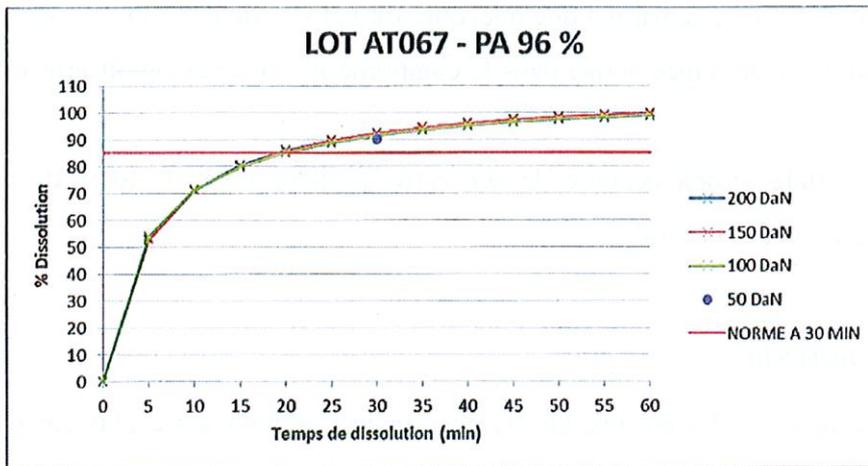
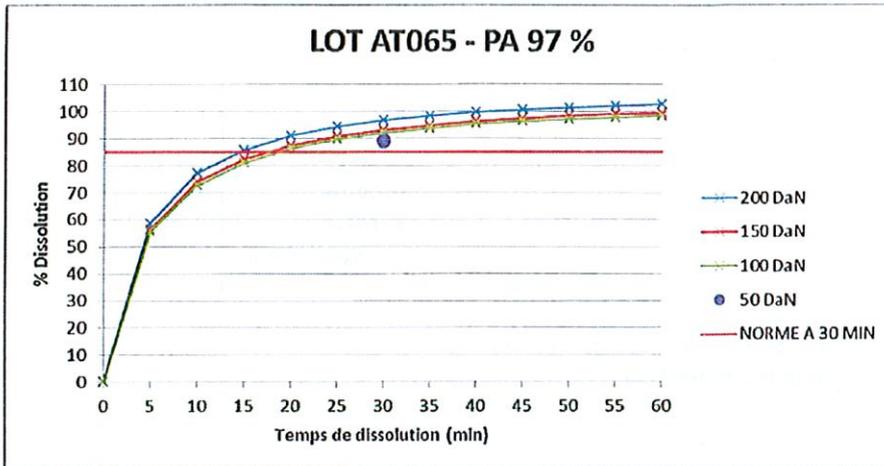
7.1.4.3 Etude de l'impact du changement de force de pré-compression sur la dissolution

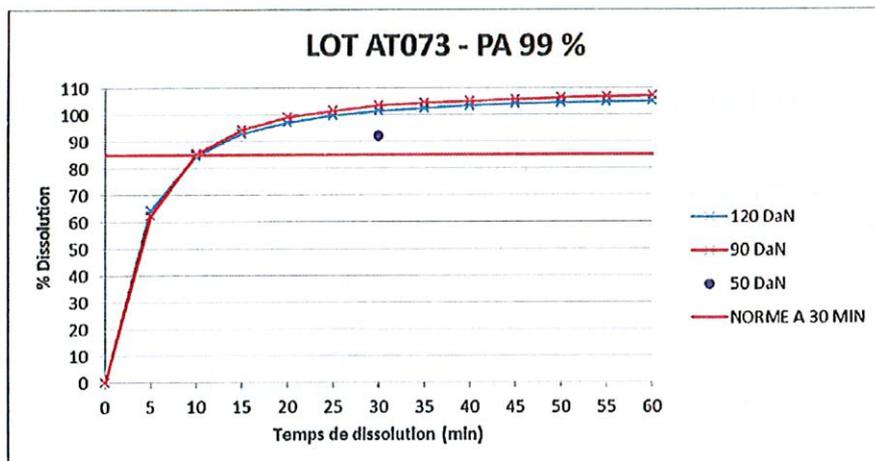
Un protocole d'essai pour vérifier l'impact de la force de pré-compression (de 50 daN à 200 daN) sur la dissolution du médicament a été créé.

- Lots étudiés

N° Lot médicament X	N° Lot principe actif	Granulométrie du principe actif sur tamis 850µm (% passant)
AT065	AT01462	97
AT067	AT02301	96
AT068	AT02608	98
AT073	AT02611	99

• Résultats





Suite aux essais réalisés, il a été remarqué que quel que soit la force de pré-compression, les résultats de dissolution de la substance active dans le comprimé ne sont pas significativement différents.

À la suite de cette étude complémentaire, le lien entre le changement de force de pré-compression et la dissolution a été écarté.

7.1.5 HYPOTHESE RETENUE

À la suite de l'investigation, il a été mis en évidence que la granulométrie plus basse du principe actif du fournisseur AR est à l'origine de la baisse de dissolution observée pour les lots OOT AT052, AT053, AT054 et AT055 du médicament.

7.1.6 PLAN D'ACTION

A la suite de cette investigation, 2 actions ont été mises en place.

7.1.6.1 Choix du critère de pré-sélection

Un critère de pré-sélection sur la granulométrie \geq à 98% pour un tamis de 850 μ m pour le principe actif du fournisseur AR a été déterminé afin d'éviter l'apparition d'une nouvelle tendance défavorable de dissolution.

7.1.6.2 Revue d'efficacité : suivi de tendance des dissolutions à 6 mois

Une revue d'efficacité de l'action mise en place a été réalisée 6 mois après la mise en place du critère de pré-sélection.

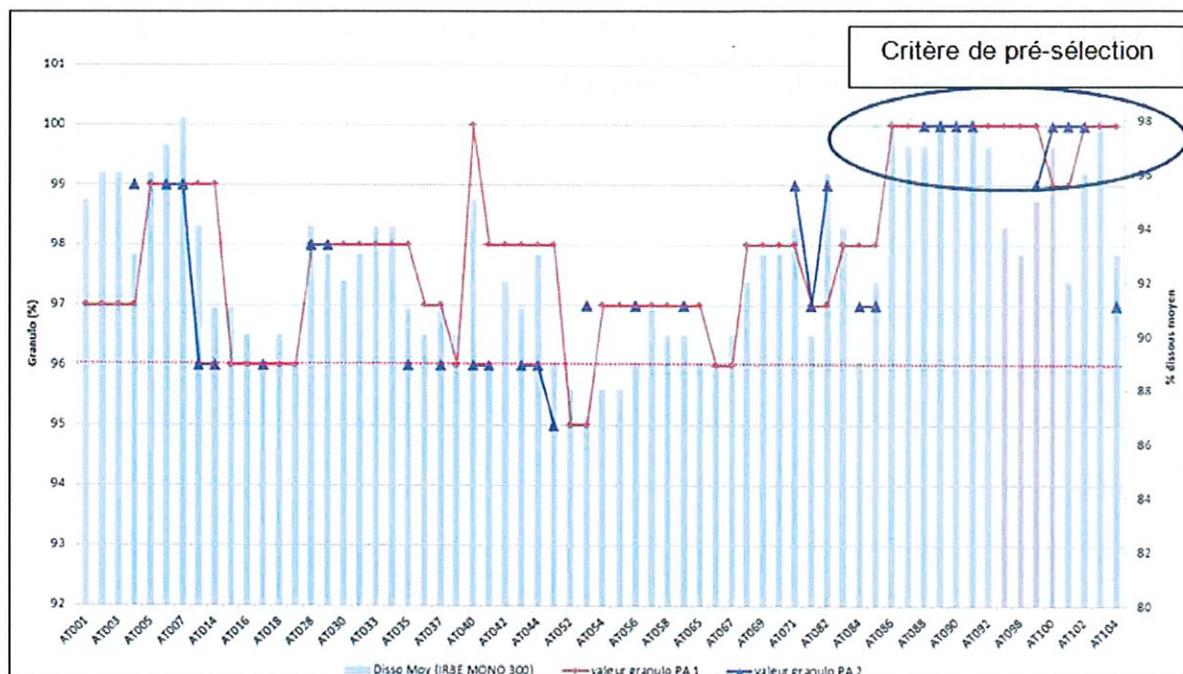


Figure 22 : Suivi de tendance des dissolutions à 6 mois

Médicament	Moyenne dissolution 30 minutes	Moyenne granulométrie
AT001-AT085	92%	97%
AT086-AT104	96%	99,9%

Les résultats de dissolution à 30 minutes avec une granulométrie à 99% et 100% pour un tamis de 850µm sont significativement supérieurs à ceux obtenus avec une granulométrie < ou = à 97%.

L'utilisation du principe actif avec une granulométrie supérieure ou égale à 98% pour un tamis de 850µm permet d'augmenter les résultats de dissolution à 30 minutes pour le médicament. L'action mise en place est donc efficace.

7.1.6.3 Conclusion

Dans cette investigation, la plupart des informations avaient déjà été collectées pour les RAQP du produit pharmaceutique impliqué dans cette anomalie. La responsable des revues annuelles qualité a gagné un temps considérable dans le traitement de l'anomalie (notamment dans la recherche des causes possibles) et dans la mise en place des actions correctives qui contribuent à l'amélioration de la qualité du produit.

8 NOUVELLES RECOMMANDATIONS

8.1 RÉFÉRENTIEL : DRAFT

« *Submission of Quality Metrics Data Guidance for Industry* » U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), November 2016, *Pharmaceutical Quality/CMC Current Good Manufacturing Practices (CGMPs), Revision 1*. ([Cf. annexe 4](#) : extrait “Submission of Quality Metrics Data Guidance for Industry”) [24]

8.2 POINTS D’AMELIORATION DE LA REVUE ANNUELLE QUALITE PRODUIT.

8.2.1 QUALITY METRICS THAT FDA INTENDS TO CALCULATE

La FDA a développé de nouveaux indicateurs dans le but obtenir des données objectives pour assurer la cohérence du rapport, permettre une évaluation efficace et éliminer le fardeau d’informations habituellement listées dans la revue annuelle qualité produit.

Ces indicateurs, conjointement associés à d’autres données fournissent des informations importantes sur la fiabilité opérationnelle.

Les indicateurs sont les suivants :

- Taux d'acceptation des lots /Lot Acceptance Rate (LAR)

Il est utilisé comme indicateur de la performance du processus de fabrication.

LAR = Lots acceptés dans la période /Lots fabriqués dans la période

- Taux de réclamation touchant à la qualité des produits / Product Quality Complaint Rate (PQCR)

Il est représentatif de la satisfaction des patients ou des clients.

PQCR = nombre de réclamations qualité reçues pour le produit / nombre total d'unités posologiques fabriquées de ce produit sur la période.

• Taux de résultats hors spécification (OOS) invalidé / Invalidated OOS Rate Data (IOOSR):

Il permet de faire un état des lieux du fonctionnement d'un laboratoire.

$$\text{IOOSR} = \frac{\text{(le nombre de résultats OOS invalidés + tests de stabilité à long terme invalidés)}}{\text{(nombre total de lot libéré + nombre d'étude de stabilité à long terme)}}$$

8.2.2 CONCLUSION

Ces indicateurs seront une source d'information supplémentaire qui pourront engager des CAPA et soulever des points d'amélioration qui n'étaient pas décelés auparavant. Ceux-ci permettront aussi aux entreprises d'être plus transparentes vis-à-vis des autorités.

9 CONCLUSION

La revue annuelle qualité produit est le support principal de suivi d'un produit au cours du temps. Elle doit être particulièrement bien construite, en adéquation avec les contraintes réglementaires de chaque pays.

Elle est un élément central du système d'assurance qualité, elle ne doit pas être considérée comme une simple exigence réglementaire mais comme un processus majeur dans l'amélioration de la qualité des produits.

Le suivi régulier de tous les éléments pouvant impacter la qualité du produit permet de suivre les anomalies, d'anticiper les dérives et d'engager des actions correctives ou préventives afin d'éviter tous risques pour le patient. La RAQP est aussi régulièrement le support d'investigation en dehors du processus de revue annuelle qualité produit.

C'est un outil de gestion inévitable de la qualité qui bénéficie au patient mais aussi à l'entreprise en évitant et anticipant les coûts de non qualité produit.

Les nouveaux indicateurs proposés par la FDA, permettront aux entreprises de surveiller d'avantage leur processus et seront un gage de transparence pour les clients, les patients et les autorités.

10 BIBLIOGRAPHIE

- [1] Site internet : Quality blog, le blog du manager QSE, partie article et idée, CICERO Jérémy, date de consultation : 07/06/2017, 15/09/2017, 10/10/2017, <http://www.qualiblog.fr/>.
- [2] Site internet : La certification ISO 9001, date de consultation : 11/09/2017. <http://www.certification-iso-9001.fr/>
- [3] Norme ISO : Organisation internationale de normalisation, Norme ISO 9001:2015, Management de la qualité.
- [4] Norme ISO : Organisation internationale de normalisation, Norme ISO 9000:2015, Systèmes de management de la qualité- Principes essentiels et vocabulaire.
- [5] Document en ligne : Principes de management de la qualité, Organisation internationale de normalisation, date de consultation : 12/09/2017 <https://www.iso.org/files/live/sites/isoorg/files/archive/pdf/fr/pub100080.pdf>
- [6] Cours 2016-2017 dispensés par le Professeur Pierre Tchoreloff, responsable du Master professionnel « responsabilité et management de la qualité dans les industries de santé », La revue annuelle qualité produit et la certification ISO 9000
- [7] Site internet : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, date de consultation : 02/09/2017, <http://ansm.sante.fr/>.
⇒ Document en ligne : guide des bonnes pratiques de fabrication, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, version du 03/08/2017, date de consultation : 02/09/2017
[http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/\(offset\)/1#paragraph_2269](http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/(offset)/1#paragraph_2269)

- [8] Site internet : Food and Drug Administration, date de consultation : 01/08/2017, <https://www.fda.gov/>.
⇒ Document en ligne : 21 CFR 211 - current good manufacturing practice for finished pharmaceuticals, FDA, Food and Drug Administration, date de consultation : 01/08/2017
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm>
- [9] Conférence/Atelier N°5 – La revue qualité produit et les plans de gestion des pénuries, Journées de la qualité pharmaceutique, Marseille, 19/02/2017, Anne-Sylvie BRUNEL, Marie-Claude LAUBIGNAT, Didier BOURLET, Clarisse GAIGNARD, Pascale GERBEAU-ANGLADE, Philippe JUVIN, Jean-Marc LACROIX, Florence RIDEAU et Patrick TURLIER.
- [10] Thèse présentée pour l'obtention du titre de docteur en pharmacie : L'approche Lean : méthodes et outils appliqués aux ateliers de production pharmaceutique, OLIVIER Fanny, 18/09/2009
- [11] Thèse professionnelle, poursuivre l'amélioration dans les processus support à la production, Chasserat Emmanuel, 30/09/2009
- [12] Site internet : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, date de consultation : 02/10/2017, <http://ansm.sante.fr/>.
⇒ Document en ligne : Système Qualité Pharmaceutique (ICH Q10), ANSM, Mai 2013, date de consultation : 02/10/2017
[Http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/1b1e04e0a897f91e98f4c0271e1145b1.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/1b1e04e0a897f91e98f4c0271e1145b1.pdf).
- [13] Document en ligne : maîtrise statistique des processus en santé, comprendre et expérimenter, Haute autorité de santé, décembre 2004, date de consultation : 09/10/2017

https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/maitrise_statistique_des_processus_en_sante_guide_2005.pdf

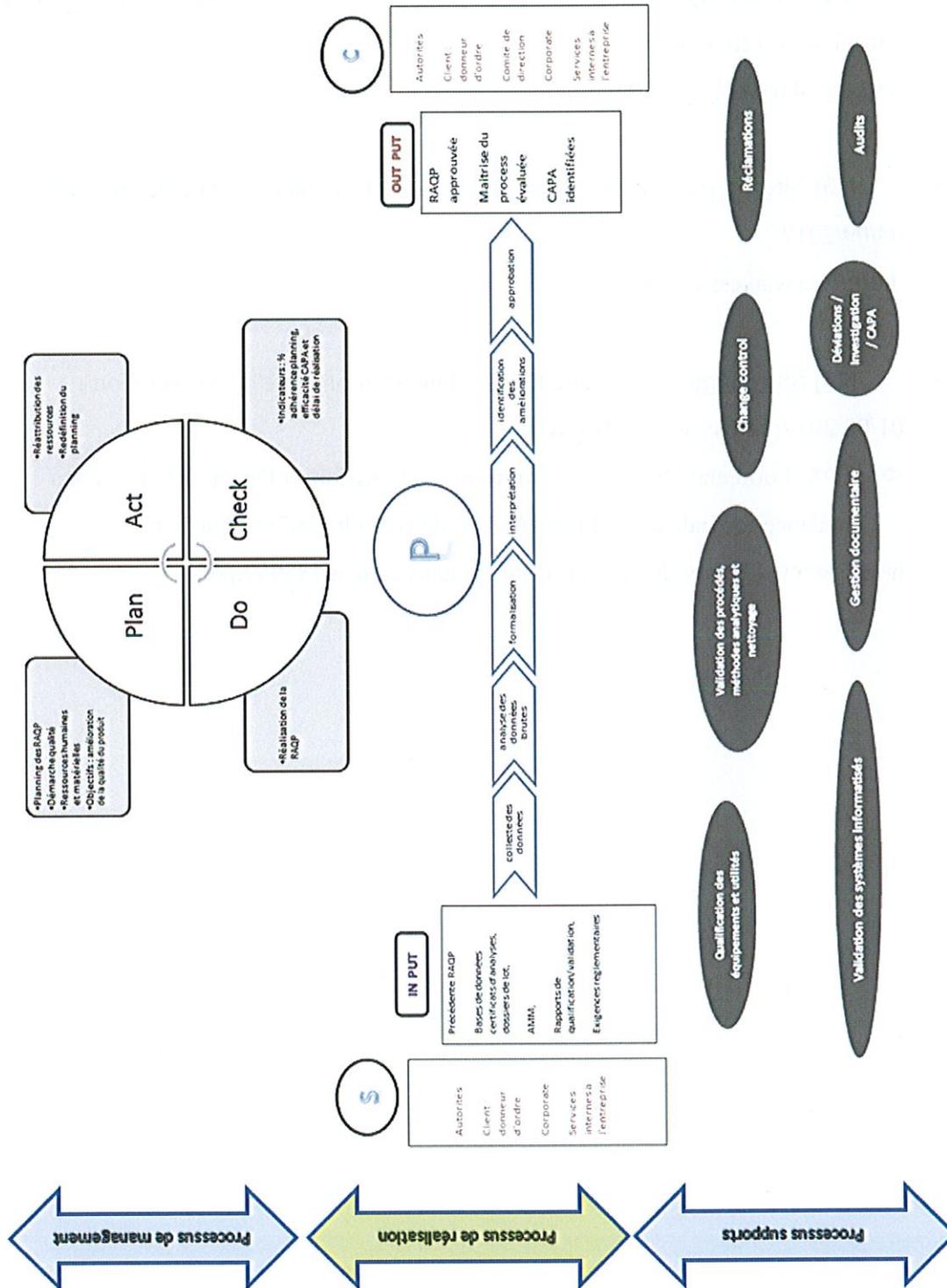
- [14] Document en ligne : maitrise statistique des processus, Christophe Rousseau, 02/2014, date de consultation : 12/10/2017
http://www.sssh.ch/uploads/media/02_Rousseau.pdf
- [15] Cours 2016-2017 dispensés par le Professeur Pierre Tchoreloff, responsable du Master professionnel « responsabilité et management de la qualité dans les industries de santé », La maitrise statistique des processus
- [16] Document en ligne : Maitrise statistique des procédés, IUT de Mulhouse, KARRER Jean-Marc, 14/06/2015, date de consultation : 12/10/2017
<http://jm.karrer.free.fr/documents/MSP1.pdf>
- [17] Document en ligne : Manuel du contrôle statistique de la qualité, Jean-Marie Gogue, dernière mise à jour : avril 2013, date de consultation : 09/10/2017
<http://www.fr-deming.org/WECSQ.pdf>
- [18] Document en ligne : cours, cartes de contrôle par attributs - IUT de Bayonne, date de consultation : 09/10/2017
<http://www.iutbayonne.univ-pau.fr/~grau/STID/msp.html?>
- [19] Document en ligne : Cartes de contrôle, Partage d'expériences, Evolutions dans le domaine de l'accréditation, échanges d'auditeurs internes, CT2M, 21/11/2014, date de consultation : 12/10/2017
http://ct2m.fr/wp-content/uploads/2016/08/PetitDej_CLA_07.pdf.
- [20] Site internet : demarcheiso17025, fiches techniques, les cartes de contrôle, date de consultation : 11/10/2017
<http://www.demarcheiso17025.com/>

- [21] Site internet : Christian Hohmann, méthodes et outils de résolution de problèmes, Christian Hohmann, date de consultation : 01/10/2017,
<http://christian.hohmann.free.fr/>
- [22] Site internet : Greta du velay, Méthode de résolution de problèmes, date de consultation 11/09/2017,
<http://qualite.velay.greta.fr/>
- [23] Site internet : axess-qualite, Les "outils de la qualité", date de consultation : 03/09/2017
<http://www.axess-qualite.fr/>
- [24] Site internet : Food and Drug Administration, date de consultation : 01/08/2017, <https://www.fda.gov/>.
⇒ FDA, Food and Drug Administration, "Submission of Quality Metrics Data Guidance for Industry", 11/2016, date de consultation : 01/08/2017
<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm455957.pdf>.

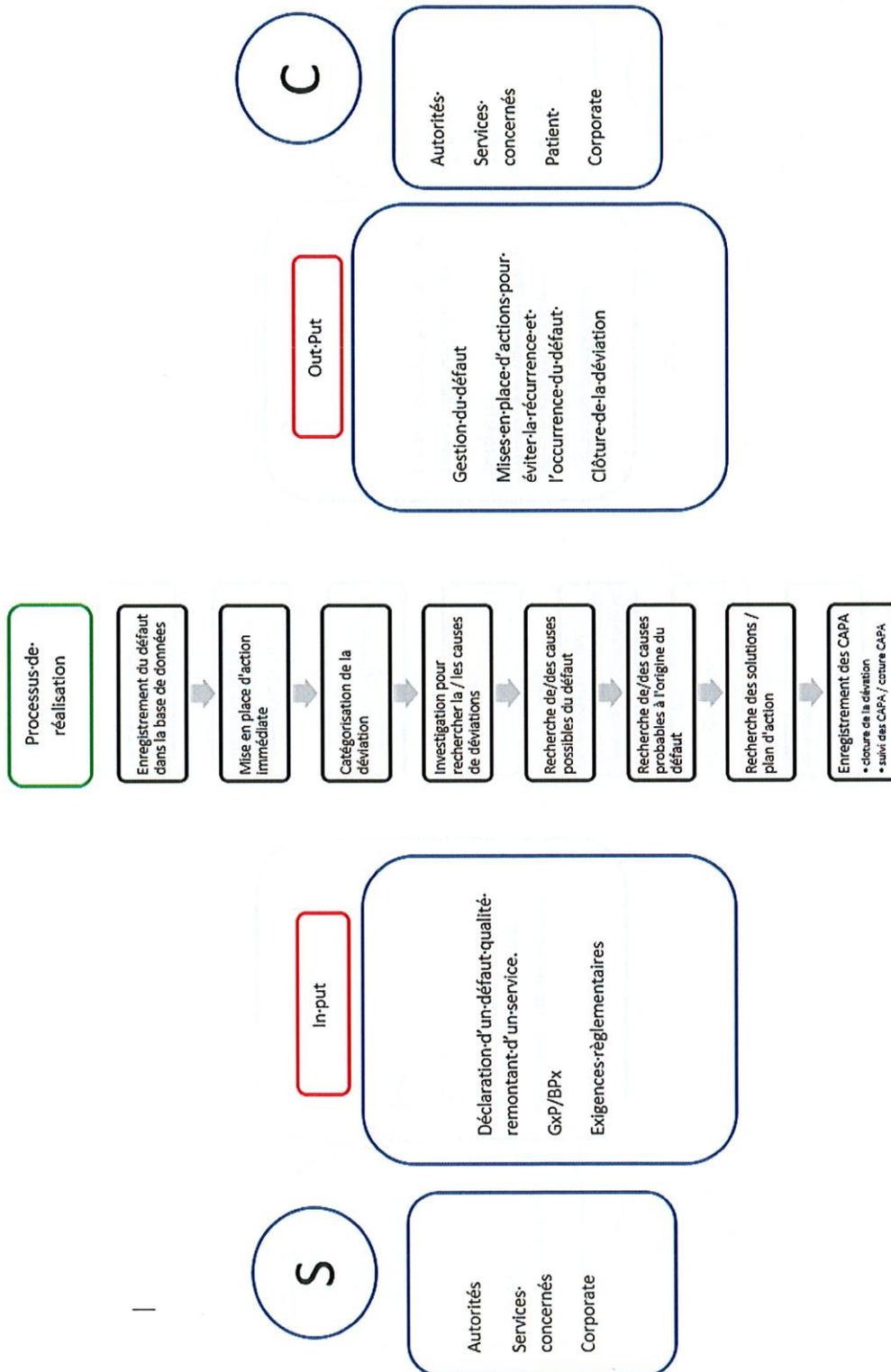
11 ANNEXES

a. ANNEXE 1 : CARTOGRAPHIE COMPLETE DU PROCESSUS DE REVUE ANNUELLE

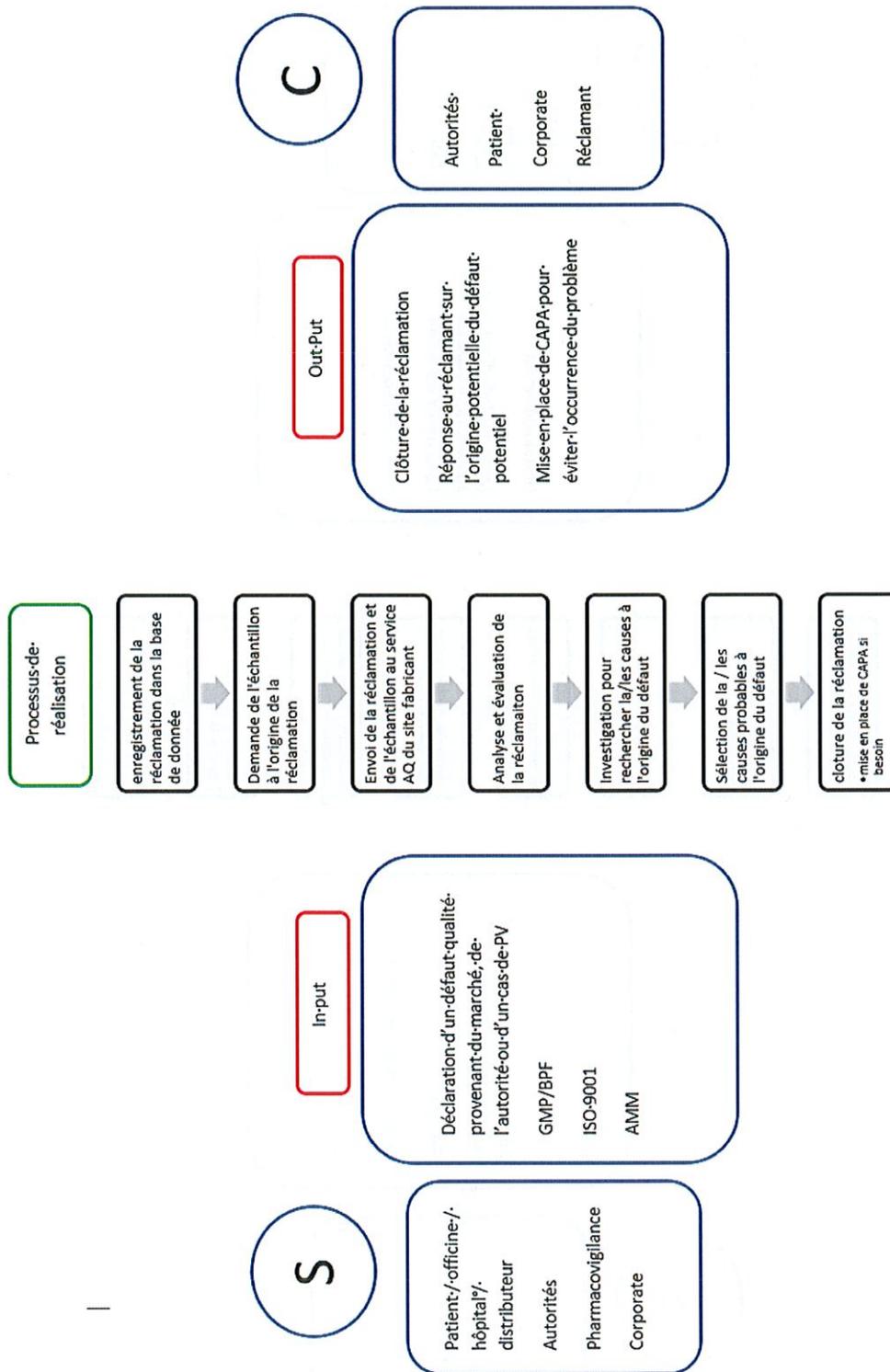
QUALITE PRODUIT



ANNEXE 2 : CARTOGRAPHIE DU PROCESSUS DE GESTION DES DEVIATIONS



b. ANNEXE 3 : CARTOGRAPHIE DU PROCESSUS DE GESTION DES RECLAMATIONS



c. ANNEXE 4 : EXTRAIT “SUBMISSION OF QUALITY METRICS DATA GUIDANCE FOR INDUSTRY”

*Draft – Not for Implementation
Contains Nonbinding Recommendations*

199 The subject of a site report is a single covered establishment. A complete report would list all
200 covered products with associated quality metric data specific to each product manufactured at the
201 subject establishment as described in this guidance.²⁶

202

203 **B. Quality Metrics that FDA Intends to Calculate**

204

205 The following set of quality metrics that FDA intends to calculate based on industry reporting
206 was developed with stakeholder input. FDA used the following selection criteria in developing
207 the set of data that it is inviting covered establishments to submit: (1) objective data to provide
208 consistency in reporting, (2) of the type contained in records subject to inspection under section
209 704 of the FD&C Act, and (3) a valuable component in assessing the overall effectiveness of a
210 PQS, within reasonable limits, and in a reasonable manner, while avoiding an undue reporting
211 burden. FDA believes that these quality metrics data, in conjunction with other data accessible
212 to FDA, provide important information about operational reliability.

213

214 Using reported data described in the following section, FDA intends to calculate quality metrics
215 for each product and covered establishment, where applicable:

216

- 217 • **Lot Acceptance Rate (LAR)** as an indicator of manufacturing process performance.
218 LAR = the number of accepted lots in a timeframe divided by the number of lots started
219 by the same covered establishment in the current reporting timeframe.
- 220
- 221 • **Product Quality Complaint Rate (PQCR)** as an indicator of patient or customer
222 feedback. PQCR = the number of product quality complaints received for the product
223 divided by the total number of dosage units distributed in the current reporting timeframe.
- 224
- 225 • **Invalidated Out-of-Specification (OOS) Rate (IOOSR)** as an indicator of the operation
226 of a laboratory. IOOSR = the number of OOS test results for lot release²⁷ and long-term
227 stability testing invalidated by the covered establishment due to an aberration of the
228 measurement process divided by the total number of lot release and long-term stability
229 OOS test results in the current reporting timeframe.^{28,29}

230

231 **C. Quality Metrics Data that May Be Reported**

232

233 Section IV.B describes the types of metrics FDA intends to calculate and the associated data that
234 may be submitted to calculate and understand each metric. FDA encourages product reporting
235 establishments to submit product reports, segmented by covered establishment, where possible.³⁰

²⁶ Refer to Appendix A.5, A.6, A.7, and A.8.

²⁷ This term does not refer to samples and protocols under 21 CFR 610.2.

²⁸ Reference this guidance’s Glossary for OOS result (e.g., lot release tests and long-term stability tests only). A single result (e.g., one value on a Certificate of Analysis) may result in only one OOS test result.

²⁹ The metric measures invalidated lot release OOS results and long-term stability OOS results, separately.

³⁰ FDA anticipates that data relevant to contract laboratories will generally be limited to the number of OOS results, the number of lot release and stability tests conducted, and the number of invalidated OOS.

d. ANNEXE 5 : VALEURS DE DOSAGE DU PRODUIT Y

N°lot	Dosage (mg/cp)
1 5T315	60,7
2 5T419	60,4
3 5T420	60,1
4 5T421	61,2
5 5T422	60
6 5T443	61,3
7 5T444	60,7
8 5T461	59,8
9 5T462	60,8
10 5T463	59,7
11 5T464	60,9
12 AT039	59,6
13 AT040	59,2
14 AT041	60,8
15 AT042	60,2
16 AT043	59,3
17 AT044	60
18 AT058	60,1
19 AT059	60,2
20 AT060	60,1
21 AT096	60,4
22 AT097	59,3
23 AT098	60,1
24 AT099	60,7
25 AT100	60,4
26 AT101	60,9
27 AT102	60,8
28 AT184	60,9
29 AT185	60,9
30 AT186	60,4
31 AT204	60,5
32 AT205	59,6
33 AT271	59,6
34 AT272	59,4
35 AT273	59,5
36 AT275	59,2
37 AT276	59,7
38 AT277	59,6
39 AT278	59,9
40 AT279	60,2
41 AT291	59,1
42 AT292	59,2
43 AT316	60,7
44 AT317	59,8
45 AT318	60,1

N°lot	Dosage (mg/cp)
46 AT319	59,5
47 AT320	59,2
48 AT403	60,6
49 AT404	60,3
50 AT435	60,6
51 AT436	59,5
52 AT437	59,2
53 AT438	60,7
54 AT439	59,7
55 AT440	59,8
56 AT453	60
57 AT454	59,1
58 AT455	59,6
59 AT456	60,8
60 AT472	59,6
61 AT473	58,9
62 AT474	58,8
63 AT475	59,1
64 AT476	59,1
65 AT477	59,8
66 AT478	59,5
67 AT479	58,8
68 AT480	60,3
69 AT481	58,7
70 AT482	59,6
71 AT483	59,7
72 AT484	59,9
73 AT485	59,5
74 AT486	59,9
75 AT487	58,5
76 AT488	60
77 AT489	59,5
78 AT490	59,6
79 AT503	59,8
80 AT504	59,7
81 AT505	59,1
82 AT506	59,4
83 AT507	59,4
Moyenne	59,9
Ecart-type	0,6
LCS (moyenne+3σ)	61,8
LCI (moyenne-3σ)	58,0

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes 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 leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Julie SEBASTIANI

