



HAL
open science

Maîtrise du processus de Revue Qualité Produit

Estelle Abruzzese

► **To cite this version:**

Estelle Abruzzese. Maîtrise du processus de Revue Qualité Produit. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-01997436

HAL Id: dumas-01997436

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01997436>

Submitted on 29 Jan 2019

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.



THÈSE

PRÉSENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTÉ DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 08/01/2019

PAR

Mlle ABRUZZESE ESTELLE

Né(e) le 3 Mars 1992 à NICE

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**Maîtrise du processus de Revue Qualité
Produit**

JURY :

Président : Mr Philippe PICCERELLE

Membres : Mme Véronique ANDRIEU, Mlle Anne-Sophie LAFUITE

ADMINISTRATION :

Doyen :	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Vice-Doyens :	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
Chargés de Mission :	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
Conseiller du Doyen :	M. Patrice VANELLE
Doyens honoraires :	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
Professeurs émérites :	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
Professeurs honoraires :	M. Guy BALANSARD, 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
Chef des Services Administratifs :	Mme Florence GAUREL
Chef de Cabinet :	Mme Aurélie BELENGUER
Responsable de la Scolarité :	Mme Nathalie BESNARD

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

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.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS Mme Angélique GOODWIN

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-JAU Mme Florence
SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie
BARDIN 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 Aurélie LEROYER M. Romaric
LACROIX Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET M. Michel DE
MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme
Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme
Isabelle PAGNIER Mme Sophie
EDOUARD M. Seydina Mouhamadou
DIENE

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

M. Maxime LOYENS

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION 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

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE,
BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL Mme Joëlle
MOULIN-TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE,
QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine DEFOORT M. Alain
NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme
Elise LOMBARD Mme Camille
DESGROUAS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION
DES RISQUES ET NUISANCES
TECHNOLOGIQUES
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre
REBOUILLON

CHIMIE ORGANIQUE
PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE

Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme
Caroline DUCROS M. Marc MONTANA
Mme Manon ROCHE
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-
LEDDERET Mme Sok Siya BUN Mme
Béatrice BAGHDIKIAN

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

CHIMIE ANALYTIQUE,
QUALITOLOGIE ET NUTRITION
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION
DES RISQUES ET NUISANCES
TECHNOLOGIQUES
DROIT ET ECONOMIE DE LA
PHARMACIE
GESTION PHARMACEUTIQUE,
PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE
PHARMACEUTIQUE OFFICINALE,
DROIT ET COMMUNICATION
PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE
ET GESTION DE LA PHARMAFAC

Mme Anne-Marie PENET-LOREC

M. Cyril PUJOL

M. Marc LAMBERT

Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE,
QUALITOLOGIE ET NUTRITION
CHIMIE ANALYTIQUE
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Mathieu CERINO ATER

M. Charles DESMARCHELIER
Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE

Mme Diane BRAGUER M. Stéphane
HONORÉ PHARMACODYNAMIE M.
Benjamin GUILLET

TOXICOLOGIE GENERALE
TOXICOLOGIE DE
L'ENVIRONNEMENT

M. Bruno LACARELLE
Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE

M. Guillaume HACHE Mme Ahlem
BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE

PHYSIOLOGIE

Mme Sylviane LORTET Mme
Emmanuelle MANOS-SAMPOL
M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle
FANCIULLINO Mme Florence
GATTACECCA

TOXICOLOGIE GENERALE ET
PHARMACIE CLINIQUE

M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline
SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne
ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE
PHARMACOCINETIQUE

M. Florian CORREARD
Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER
M. Pierre BERTAULT-PERES
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO
Mme Martine BUES-CHARBIT
M. Nicolas COSTE
Mme Sophie GENSOLLEN
M. Sylvain GONNET
Mme Florence LEANDRO
M. Stéphane PICHON
M. Patrick REGGIO

Pharmacien-Praticien hospitalier
Pharmacien-Praticien hospitalier
Pharmacien-Praticien hospitalier
Pharmacien-Praticien hospitalier
Pharmacien-Praticien hospitalier
Pharmacien-Praticien hospitalier
Pharmacien titulaire
Pharmacien adjoint
Pharmacien titulaire
Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance
Maladie
Pharmacien-Praticien attaché
Pharmacien adjoint
Pharmacien – Praticien hospitalier
Expert-Comptable

Mme Clémence TABELLE
Mme TONNEAU-PFUG
M. Badr Eddine TEHHANI
M. Joël VELLOZZI

« 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. »

Remerciements

J'adresse tout d'abord mes remerciements à tous les membres de mon jury : Mme Véronique Andrieu pour avoir accepté de diriger ma thèse et de m'épauler quant à la relecture et l'amélioration de celle-ci. Mr Philippe PICCERELLE et Mlle Anne-Sophie LAFUITE pour avoir accepté de faire partie des membres de mon jury et de faire part de leur avis sur mon travail.

Je tiens à remercier mes différents maîtres de stages pour leur temps consacré et pour la richesse des connaissances qu'ils ont pu m'apporter tout au long de mon cursus, et je remercie tout particulièrement Mme Frédéric CHACORNAC, qui au cours de mon stage de fin d'étude m'a permis de réaliser et de structurer ma thèse sur mon sujet de stage.

Je remercie également tous les professionnels avec qui j'ai pu travailler et échanger au cours de mes études et de mes stages et qui m'ont permis de près comme de loin d'acquérir les connaissances nécessaires pour réaliser ma thèse.

Enfin, je remercie mes parents ainsi que toute ma famille pour leur présence et leur soutien.

ABRÉVIATIONS

AC : Article de Conditionnement

ADMEC : Analyse des Modes de défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANMV : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

BPF : Bonnes Pratiques de fabrication

CAPA : Corrective Action and Preventive Action

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CR : Change Control

CSP : Code de la Santé Publique

DCI : Dénomination Commune Internationale

EMA : Agence Européenne des Médicaments

EPP : Evaluation des Pratiques Professionnelles

FDA : Food and Drug Administration

HAS : Haute Autorité de Santé

ICH : Conférence Internationale pour l'Harmonisation

IPC : In Process Control

ISO : Organisation Internationale de Normalisation

MP : Matière Première

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OOS : Out Of Specification

PDAC : Plan Do Check Act

PE : Pharmacopée Européenne

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RQP : Revue Qualité Produit

SMQ : Système de Management de la Qualité

SMR : Service Médical Rendu

UNCAM : Unité Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

USL : Upper Specification Limit

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Historique de la qualité

Figure 2 : Les différentes étapes du processus de certification

Figure 3 : L'estimation du niveau d'amplitude d'insatisfaction client

Figure 4 : La pyramide documentaire

Figure 5 : Les étapes du processus de remboursement des produits de santé

Figure 6 : Roue de Deming

Figure 7 : Les différents enjeux de la qualité

Figure 8 : Cotation du risque

Figure 9 : Outil d'analyse : QQQCCP

Figure 10 : Démarche de l'AMDEC

Figure 11 : Diagramme de Pareto

Figure 12 : Bilan quantitatif des lots selon leur statut

Figure 13 : Répartition des déviations selon les 5M

Figure 14 : Représentation de la courbe de Gauss

Figure 15 : Représentation de l'indice de capabilité

Figure 16 : Représentation graphique des valeurs individuelles de capabilité

Figure 17 : Mise en forme des résultats selon le logiciel Capver

Figure 18 : Illustration graphique d'un process capable et centré

Table des matières

INTRODUCTION	11
I. Approche qualité	12
1) Fondements de la qualité	12
a. La qualité : définition	12
b. Le système qualité	12
c. Le contrôle qualité	13
d. L'Assurance qualité	13
e. Système de management de la qualité	16
f. La pyramide documentaire	18
g. Les référentiels qualité	19
2) Démarche qualité	27
a. Définition	27
b. Objectifs	27
c. Mise en œuvre	28
d. L'acteur référent de l'assurance qualité : le pharmacien responsable	29
3) Enjeu et risque qualité	30
4) Les outils qualité	34
a. Les outils d'analyse/évaluation	34
b. Les outils de maîtrise	37
c. Les outils de pilotage	37
d. Les référentiels de management	38
II. Revue qualité produit	39
1) Introduction	39
a. Historique	39
b. La RQP Selon les BPF	40
c. La revue qualité produit selon l'ICH Q7	41
d. Le processus d'APR et sa place en Assurance Qualité	42
e. Les différentes revues qualité	42
2) La mise en place de la revue qualité produit	43
a. Préparation de la revue	43
b. Le contenu de la revue	44
<i>Section 1) Généralités produits</i>	<i>44</i>
<i>Section 2) Revue des matières premières et des articles de conditionnement</i>	<i>45</i>
<i>Section 3) Revue des lots</i>	<i>45</i>
<i>Section 4) Revue des déviations et des résultats hors spécification (OOS)</i>	<i>46</i>
<i>Section 5) Revue des contrôles en cours de fabrication (IPC) et des résultats de contrôle</i>	<i>48</i>
<i>Section 6) Revue des résultats des analyses de tendances</i>	<i>53</i>
<i>Section 7) Revue des résultats des études de stabilité</i>	<i>54</i>
<i>Section 8) Revue des demandes de changement</i>	<i>54</i>
<i>Section 9) Revue des statuts de qualification / validation</i>	<i>55</i>
<i>Section 10) Revue des variations d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et des engagements pris auprès des Autorités</i>	<i>55</i>
<i>Section 11) Revue des retours, réclamations et rappels</i>	<i>56</i>
<i>Section 12) Revue des données de pharmacovigilance</i>	<i>56</i>
<i>Section 13) : Revue des contrats de sous-traitance</i>	<i>57</i>
<i>Section 14) : Revue des actions identifiées lors de la précédente revue</i>	<i>57</i>
<i>Section 15) : Bilan des actions identifiées dans la présente revue</i>	<i>58</i>
<i>Section 16) : Conclusion</i>	<i>58</i>
<i>Section 17) Annexe</i>	<i>58</i>
c. La fréquence des revues annuelles qualité	58
d. Les modalités de vérification et d'approbation	59
e. Points fort et difficultés rencontrées lors de l'élaboration d'une revue qualité produit	59
f. Conclusion	60

INTRODUCTION

Quel que soit le secteur d'activité, la qualité est devenue un point d'ancrage au sein des entreprises à ne pas négliger. Elle est perçue comme la garantie du maintien d'un niveau de qualité et de performance de l'entreprise qui vise à continuellement améliorer ses processus. Les exigences en matière de qualité ne cessent d'évoluer et les entreprises pharmaceutiques doivent continuellement chercher à s'adapter et trouver de nouveaux dispositifs de plus en plus performants pour faire face à la concurrence.

De ce fait, la revue annuelle qualité produit (RAQP) constitue aujourd'hui un élément crucial pour le maintien et l'amélioration continue du niveau de qualité de l'entreprise. Elle constitue une exigence internationale et fait partie intégrante des principaux outils de gestion de la qualité.

La mise en place d'une RAQP demande cependant beaucoup d'investissement de la part des collaborateurs et est souvent perçue comme une contrainte. C'est pourquoi il est important de bien identifier et organiser chaque étape de la construction de la revue afin que chacun ait bien identifié son rôle et son périmètre de travail. Une RAQP bien établie doit pouvoir profiter à chacun.

Tout d'abord, nous passerons en revue les principales notions et grands principes de la qualité, puis notre travail consistera à isoler chaque étape de la construction de la revue et de définir les points à suivre et à respecter afin d'avoir la totale maîtrise du dispositif tout en optimisant le temps de chacun.

I. Approche qualité

1) Fondements de la qualité

a. La qualité : définition

Quel que soit le domaine, la qualité se traduit par la capacité à satisfaire à des exigences. Selon l'ISO 9000, la norme de référence en matière de qualité, celle-ci se définit plus précisément comme « *l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques d'un objet (produit, service...) à satisfaire des exigences* ».

Dans une entreprise, la qualité est une notion indispensable aussi bien au niveau de l'organisation que de la production, l'objectif étant de produire un produit ou service de qualité qui réponde à la demande et aux besoins des consommateurs tout en limitant les coûts. Mais la qualité ne se résume pas seulement à des outils techniques ; c'est avant tout un état d'esprit, une volonté de la part de tous les acteurs d'évoluer de façon permanente à tous les niveaux quel que soit le secteur d'activité.

b. Le système qualité

Le système qualité correspond à l'ensemble de l'organisation, des responsabilités de chacun, des procédures, des processus et des ressources nécessaires pour mettre en œuvre la politique qualité de l'entreprise. Il consiste à tout mettre en place au niveau de l'organisation interne de l'entreprise afin d'intégrer la qualité à tous les niveaux et d'en assurer sa maîtrise.

L'objectif premier d'un système qualité repose sur son efficacité à rendre constante la qualité des services ou produits, qui se traduit par la satisfaction du client en évitant toute non-conformité au travers des différentes étapes menant à la conception du produit ou service concerné.

Pour avoir un système qualité efficace et performant celui-ci doit se construire autour du fonctionnement de l'entreprise concernée notamment en fonction de sa dimension, de ses différents processus et de sa finalité.

c. Le contrôle qualité

Le concept de contrôle qualité naît dans les années 1930 des travaux d'un mathématicien à la suite de problèmes rencontrés au sein de l'entreprise dans laquelle il travaille, affectant la qualité des produits de santé. Son but était de mettre en place des méthodes de contrôle des médicaments au cours de leur fabrication afin d'améliorer la maîtrise de leur qualité.

Désormais, le contrôle qualité est un passage obligatoire au sein d'une entreprise pharmaceutique afin de valider les médicaments conformes et de retenir ou d'exclure ceux qui apparaissent non conformes aux spécifications. Ces contrôles peuvent se dérouler sur les produits en cours de fabrication comme sur les produits finis ; ils incluent la vérification de divers paramètres : l'identité du produit, ses propriétés physiques, sa dissolution, la teneur de ses différents constituants ou encore sa pureté.

d. L'Assurance qualité

D'après la norme ISO 8402-94, l'assurance qualité se définit comme « l'ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système qualité, et démontrées en tant que besoin, pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la qualité. »

La notion d'assurance qualité est apparue lors de la Seconde guerre mondiale ; une fois fabriquées, les munitions étaient alors inspectées et testées afin de vérifier l'absence de non-conformité. Aujourd'hui les systèmes d'assurance qualité ont évolué et s'attachent à détecter les non conformités avant qu'elles ne touchent le produit fini.

L'évolution du concept de la qualité a été principalement marquée par trois périodes :

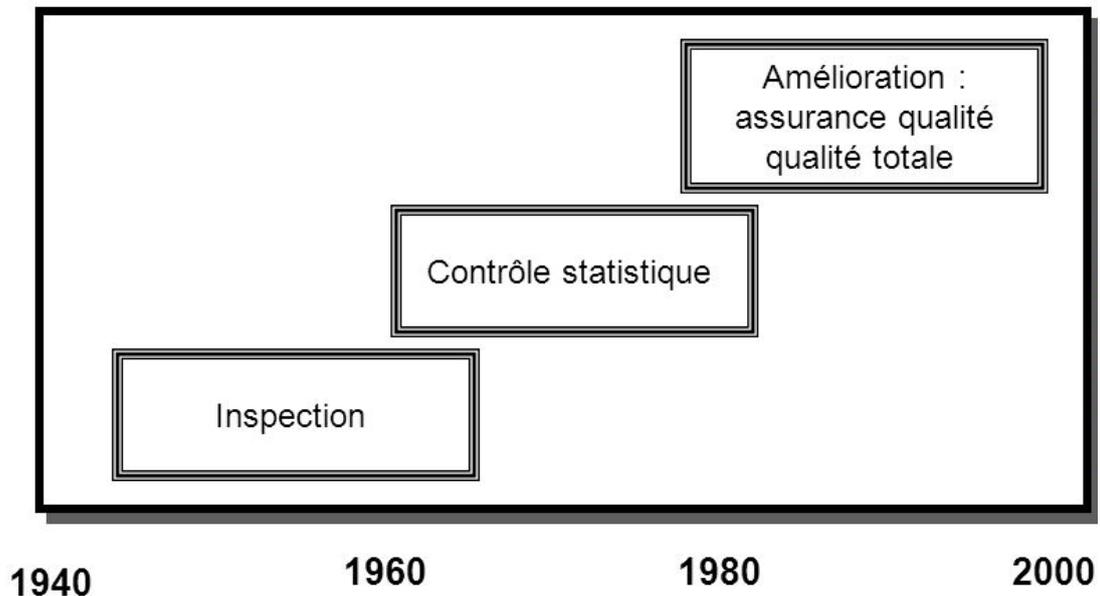


Figure 1. Historique de la qualité

L'objectif premier de l'AQ est de s'assurer qu'un produit/service élaboré comme en cours de développement est de la qualité requise et répond à des exigences précises dans le but de satisfaire à la demande du client ainsi que des autorités, mais pas seulement. En améliorant les processus et méthodes de travail pour plus d'efficacité, elle permet de mieux concurrencer ses adversaires et d'en tirer le meilleur profit.

Un bon système d'assurance qualité permet également de renforcer la confiance du client et des acteurs intermédiaires notamment les fournisseurs et distributeurs, et donner ainsi plus de crédibilité à l'entreprise.

Chaque entreprise peut faire appel à des organismes certificateurs afin de démontrer son niveau de qualité. L'organisme certificateur délivre alors une attestation de garantie du respect de la mise en œuvre des exigences de la norme ISO choisie de la « famille » des normes ISO 9000.

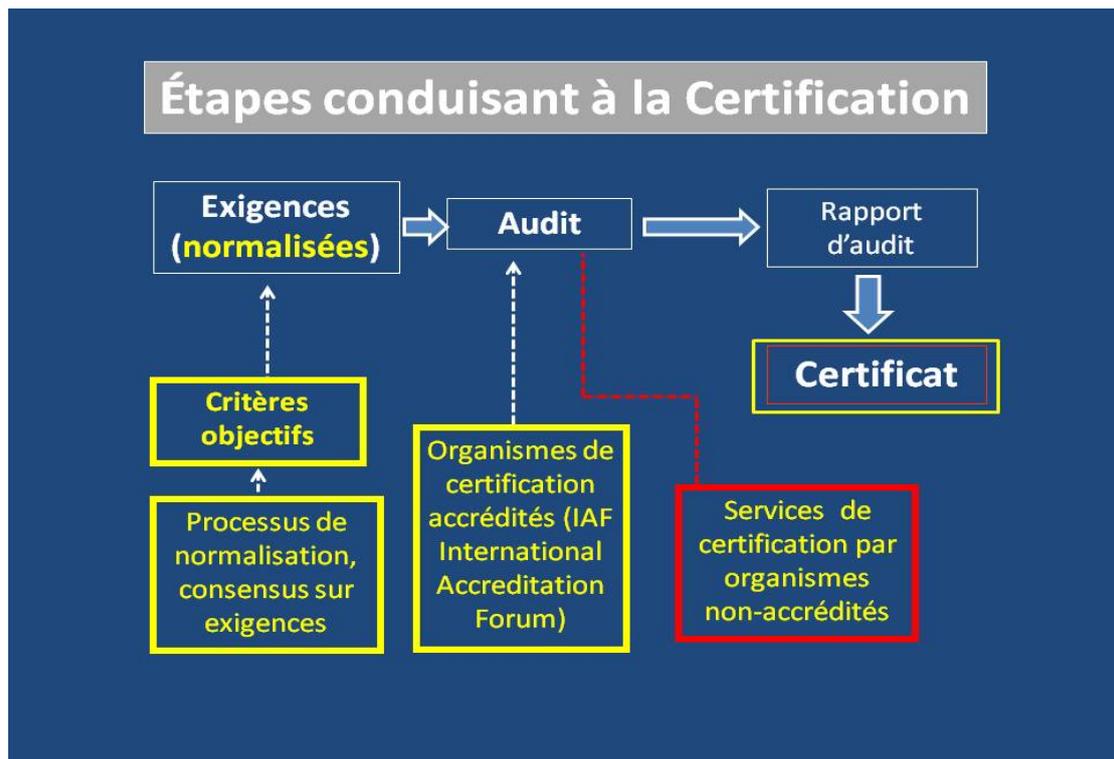


Figure 2. Les différentes étapes du processus de certification

De nos jours, l'AQ est présente à tous les stades et particulièrement au plus tôt dans la chaîne de production dans le but de détecter les défauts avant qu'ils ne touchent le produit fini afin de limiter des coûts inutiles et permettre un gain de temps.

Plus concrètement, l'AQ se résume à des procédures détaillées dans lesquelles sont rédigées toutes les démarches à suivre ainsi que les méthodes à employer afin d'atteindre les objectifs définis par l'entreprise.

Chaque entreprise ayant une politique qualité dispose également d'un manuel qualité qui est mis à la disposition du public et qui décrit son organisation. Ce manuel qualité est un document de référence dans l'entreprise permettant la gestion, la mise en œuvre et l'amélioration du système qualité. C'est le cahier de route de l'entreprise apportant la preuve de la bonne mise en place du système qualité au sein du site.

Il fait l'objet de nombreuses mises à jour au fur et à mesure de l'évolution de l'entreprise. Il est également le document de référence pour l'auditeur lors d'un audit de certification.

Ce manuel d'assurance qualité contient :

- La présentation de l'entreprise

- L'organisation
- Les responsabilités
- Les procédures
- Les processus
- Les certifications
- Les résultats des contrôles qualité et des audits qualité

e. Système de management de la qualité

Selon la norme ISO 9000, un système de management de la qualité (SMQ) se définit comme un « système permettant d'orienter et de contrôler un organisme en matière de qualité ».

Au sein d'une entreprise, le SMQ correspond à l'organisation d'un ensemble de processus clefs ayant pour but d'atteindre les objectifs qualité fixés par celle-ci, cela dans une démarche d'amélioration continue.

Le SMQ se base sur sept principes fondamentaux :

- 1) L'orientation client : Désormais, au sein des entreprises, le client est placé au centre des préoccupations. Il est considéré comme un des maillons les plus importants puisqu'en étant satisfait le client va se fidéliser et permettre des bénéfices. Les entreprises ne doivent donc plus seulement se contenter d'obtenir un bon niveau de qualité du produit ; il est indispensable de prendre en compte les attentes et besoins du client et de s'assurer de leur niveau de satisfaction.

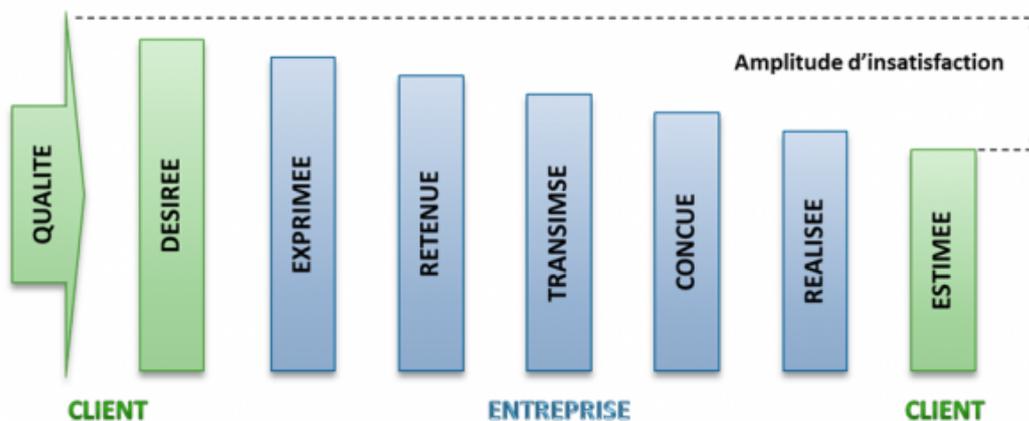


Figure 3. L'estimation du niveau d'amplitude d'insatisfaction client

- 2) Le leadership : Il s'agit de l'engagement de la direction au sein du SMQ.
L'implication de la direction doit être optimale pour le bon fonctionnement du SMQ.
Elle a pour rôle de promouvoir le SMQ, de suivre son évolution et de faire en sorte que les objectifs fixés soient atteints.
- 3) L'implication du personnel : Le personnel a une place très importante au sein de l'entreprise ; il regroupe des acteurs indispensables à la bonne organisation et mise en œuvre des processus.
- 4) L'approche processus : C'est une approche qui est basée sur l'écoute et l'identification des besoins du client dans le but de les transposer en objectifs en établissant des priorités. Il s'agit de déterminer les processus nécessaires et leur interaction entre eux afin d'en assurer leur maîtrise et de ce fait tendre vers leur amélioration continue.
- 5) L'amélioration : Il s'agit de tout mettre en œuvre afin de limiter les dysfonctionnements et risques de récives afin de tendre continuellement vers plus d'efficacité et de performance de l'entreprise. L'amélioration continue apparaît indispensable au sein des entreprises puisque c'est ce qui leur permettra de devancer les différents marchés en élaborant des produits et des services plus rapidement et à des coûts moindres que leurs concurrents.
- 6) Prise de décision fondée sur des preuves : Le principe consiste à analyser les causes pour comprendre les effets afin de réduire les incertitudes qui apparaissent inévitables lors de prises de décisions. Les décisions sont alors prises sur des données évaluées plus susceptibles d'apporter les résultats recherchés.
- 7) Management des relations avec les parties intéressées : Il est important de connaître et de comprendre les intérêts de tous les acteurs qui ont un rôle dans l'activité de l'entreprise. Les échanges sont importants afin de prendre conscience des exigences de chacun qui apporteront plus de compréhension et de confiance et de ce fait plus d'efficacité.

Le respect de ces principes a pour objectif à la fois l'amélioration du fonctionnement de l'entreprise et la satisfaction de toutes les parties prenantes (clients, autorités, actionnaires, partenaires, fournisseurs, distributeurs...)

Pour mettre en place ces principes, il existe différents outils qui feront l'objet d'une prochaine partie.

f. La pyramide documentaire

Le système documentaire qualité est souvent représenté sous forme d'une pyramide structurée en 5 niveaux. Elle regroupe la totalité des documents relatifs au système qualité et leur rôle au sein de l'entreprise donnant une vision globale de la démarche qualité de l'entreprise.

De haut en bas :

- Le manuel qualité : celui-ci décrit la politique qualité de l'entreprise
- Les processus : ils correspondent aux différentes activités
- Les procédures : elles décrivent l'organisation et le déroulement des différentes activités
- Les modes opératoires : ils décrivent la documentation opérationnelle, les instructions, les tâches à effectuer, la marche à suivre
- Les enregistrements/formulaires : les documents qui apportent la preuve du bon fonctionnement de l'entreprise



Figure 4. La pyramide documentaire

g. Les référentiels qualité

i. Les agences réglementaires

▪ L'EMA : L'Agence Européenne des médicaments :

L'EMA est une agence décentralisée de l'Union européenne dont le siège se situe à Londres ; elle est constituée d'un comité de 36 membres dirigé par un conseil d'administration indépendant.

L'EMA a pour objectif d'autoriser, de contrôler et suivre/surveiller les médicaments à usage humain et vétérinaire dans le but de promouvoir la santé dans l'Union Européenne.

Sa mission principale consiste en l'évaluation des demandes d'AMM par sept comités scientifiques afin de permettre la commercialisation de nouveaux médicaments au sein de l'UE. L'octroi d'une AMM par l'EMA s'effectue selon la procédure centralisée ; celle-ci permet d'obtenir une AMM unique valable dans tous les états membres de l'Union Européenne.

Au sein du secteur pharmaceutique, outre sa principale activité, l'EMA a également pour mission de promouvoir la recherche et l'innovation.

▪ L'ANSM : L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé est un établissement public français ayant pour objectifs de garantir la sécurité des produits de santé de leur conception jusqu'à leur mise sur le marché en évaluant leurs risques sanitaires et d'offrir à tous les patients un accès équivalent à l'innovation.

Son champ d'application s'est élargi depuis sa création en 1993 où elle portait le nom « d'agence du médicament » uniquement ; elle ne concerne plus seulement les médicaments et produits de transfusion mais également les matières premières, les dispositifs médicaux, les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, les produits biologiques d'origine humaine, les produits thérapeutiques annexes et les produits cosmétiques. Elle a également intégré depuis 2008, les médicaments sans ordonnance, utilisés en automédication.

L'ANSM est chargée de plusieurs missions en France et au sein l'Union européenne :

- L'évaluation scientifique, médico-économique de la qualité et de l'efficacité des médicaments à usage humains et des produits biologiques ;
- L'évaluation des déclarations des effets indésirables prévisibles ou inattendus des médicaments
- Veiller au bon usage des produits de santé
- L'inspection des sites afin de s'assurer de leur bon fonctionnement et du respect des normes en vigueur
- Le contrôle en laboratoire des produits de santé à des fins de libération de lots
- Le contrôle de la publicité
- L'information des patients et des professionnels de santé

▪ **L'ANMV : agence nationale du médicament vétérinaire**

L'ANMV est « l'autorité compétente française en matière d'évaluation et de gestion du risque pour le médicament vétérinaire en France. »

Son objectif est le même que celui de l'ANSM transposé aux médicaments vétérinaires : la protection de la santé animale.

Pour cela l'ANMV :

- S'assure de la qualité des médicaments vétérinaires
- Évalue les demandes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments vétérinaires
- Évalue dans les denrées animales les teneurs maximales de résidus de médicaments vétérinaires tolérables
- Surveille et évalue les risques d'effets indésirables des médicaments vétérinaires
- Donne son autorisation concernant les essais cliniques pour les médicaments vétérinaires

▪ **La HAS : La Haute Autorité de Santé :**

« La HAS est une autorité publique indépendante qui contribue à la régulation du système de santé par la qualité. Elle exerce ses missions dans les champs de l'évaluation des produits de santé, des pratiques professionnelles, de l'organisation des soins et de la santé publique. »

Une fois la demande d'AAM accordée par l'EMA ou l'ANSM, la commission de transparence de la HAS va évaluer pour chaque médicament son SMR (Service Médical Rendu) et ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) afin de l'inscrire ou non sur la liste des médicaments remboursables. Ce sera ensuite au Comité économique des produits de santé (CEPS) de déterminer le prix du médicament, et à l'Union des caisses nationales d'assurance maladie de fixer son taux de remboursement.

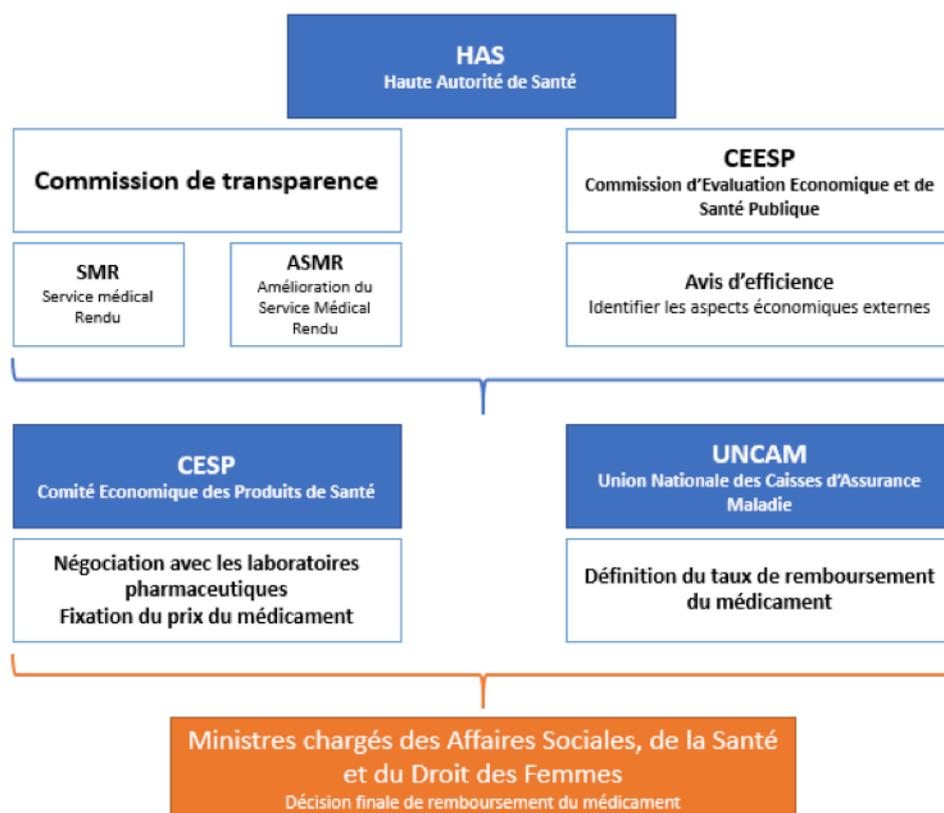


Figure 5. Les étapes du processus de remboursement des produits de santé

La HAS dispose également d'autres missions :

- **Recommandation** : elle définit les recommandations de bonnes pratiques médicales dans un but d'information auprès des patients et professionnels de santé et d'amélioration de la prise en charge et de la qualité des soins

- **Accréditation** : elle accrédite les médecins et les équipes médicales dans un but de gestion des risques afin d'améliorer la qualité des pratiques professionnelles et d'assurer la sécurité des patients
- **Certification** : elle certifie les établissements de santé dans le but d'évaluer la qualité des prestations des établissements selon certains critères défini dans le manuel de certification.

Ayant pour principal objectif l'amélioration de la qualité du système de santé, la HAS permet l'accès à de nombreux outils et guides à tous les acteurs de santé.

- **La FDA : La Food and Drug Administration, aux USA :**

La FDA est l'agence américaine des denrées alimentaires et des médicaments.

Elle est responsable des études et du contrôle des médicaments avant leur mise sur le marché et délivre par la suite les autorisations de commercialisation sur le territoire américain.

Contrairement à l'ANSM en France, la FDA ne dispose pas du droit de retrait d'un médicament du marché en cas de manquement à la réglementation ; elle peut uniquement inciter l'entreprise à stopper volontairement la production du produit incriminé.

Le champ d'action de la FDA est large ; il s'étend aux médicaments, aux dispositifs médicaux, aux produits vétérinaires, aux produits biologiques, aux produits électroniques, ainsi qu'aux aliments.

- **OMS : Organisation mondiale de la Santé :**

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) est une institution spécialisée des Nations Unies ayant pour but d'élever à son maximum le niveau de santé de toutes les populations.

L'OMS est constitué de 192 états membres qui sont chacun représenté par un délégué ; ces derniers se réunissent chaque année à l'assemblée mondiale de la santé afin de définir les politiques et programmes de l'organisation.

Les principales missions de l'OMS consistent à surveiller la situation sanitaire dans le monde, identifier les priorités quant aux questions essentielles de santé et établir des normes à mettre en place et respecter afin d'atteindre les objectifs fixés.

L'OMS dispose également d'un site web où sont publiées de nombreuses publications sur la santé en toutes langues afin de permettre l'accès à tout public à l'information sanitaire.

ii. Textes réglementaires

▪ Les BPF : Les Bonnes pratiques de fabrication

Les BPF sont un guide définissant les règles à suivre et à respecter afin de garantir que les produits sont fabriqués selon les normes réglementaires et qu'ils sont bien de la qualité requise pour l'usage pour lequel ils ont été conçus.

Le guide des BPF s'applique à la fois aux médicaments humains et vétérinaires. Il est le référentiel de tous les fabricants, les distributeurs, mais également celui des inspecteurs et des auditeurs.

Concrètement, le guide est divisé en deux parties ; la première est dédiée aux médicaments et la seconde aux principes actifs pharmaceutiques. Il est composé également de 20 lignes directrices particulières.

Les BPF établissent des recommandations sur tous les aspects des processus de production et de contrôle.

La première partie reste la plus utilisée, elle comprend 9 chapitres :

- Gestion de la qualité
- Personnel
- Locaux et matériels
- Documentation
- Production
- Contrôle de la qualité
- Sous-traitance
- Réclamations/Rappels
- Auto-inspection

Les BPF représentent le document de référence à suivre en termes de qualité faisant office de garantie de la qualité de la production ainsi que de sa répétabilité.

▪ **Les ICH : International Council for Harmonisation Conseil International pour l'Harmonisation**

L'ICH ou Conseil International pour l'Harmonisation des exigences pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain est une organisation qui regroupe les autorités réglementaires des industries pharmaceutiques d'Europe, du Japon et des Etats-Unis, dont l'objectif est de pouvoir discuter et tendre vers une harmonisation des exigences amenant à l'enregistrement des médicaments. La finalité des notes explicatives ICH est d'assurer la qualité du développement des médicaments et de leur enregistrement, en évitant la duplication d'étapes et de ce fait des surcoûts inutiles engendrés par la recherche et le développement ; ceci dans le but d'accélérer les progrès et la mise à disposition des médicaments innovants.

L'ICH élabore de nombreuses lignes directrices accessibles directement sur leur site internet et relatives à quatre domaines :

- Q - La qualité : notamment l'ICH Q1 qui établit des recommandations sur la stabilité, l'ICH Q7 intégrée dans le guide des BPF relative aux ingrédients pharmaceutiques ou encore l'ICH Q10 relative au système qualité pharmaceutique
- S : La sécurité : regroupant des directives relatives à toutes les études de pharmacologie, pharmacocinétique et toxicité : cancérogénicité, génotoxicité, reprotoxicité, immunogénicité etc..
- E : L'efficacité : ces lignes directrices traitent principalement des essais et de l'évaluation cliniques
- M : Multidisciplinaire : cette catégorie d'ICH regroupe toutes les lignes directrices ne rentrant pas dans une des catégories ultérieures. On y retrouve par exemple une note explicative concernant le CTD (document technique commun) ou encore un texte traitant de la thérapie génique.

▪ **Le CSP : Code de la Santé Publique**

Le code de la santé publique rassemble tous les textes relatifs à la santé publique à travers six parties déterminant les droits de la Santé Publique.

Une version papier est publiée régulièrement par le journal officiel et il est accessible également sur le site Légifrance qui est mis à jour continuellement.

Les six parties qui constituent le CSP :

- Le droit des personnes en matière de santé
- Le droit particulier propre à certaines populations
- Le droit des professions de santé
- Le droit des produits de santé
- Le droit des établissements et services de santé

▪ **Pharmacopée Européenne :**

La Pharmacopée Européenne (PE) est un ouvrage de référence en Europe pour tous les fabricants de médicaments où sont publiées les normes officielles à respecter en vue du contrôle qualité des matières premières et des médicaments, de leur phase de développement jusqu'à leur commercialisation. Elle définit les exigences à suivre d'un point de vue qualitatif et quantitatif dans le but d'obtenir des substances pharmaceutiques d'une qualité identique.

Les normes décrites au sein de la PE sont d'application obligatoire dans 37 états signataires au sein de l'Europe ainsi que tous les états de l'Union Européenne.

Le but de la PE est d'assurer la sécurité d'emploi des médicaments pour les patients et de répondre à la fois aux besoins des autorités réglementaires, des fabricants et des équipes chargées du contrôle qualité des composants et des médicaments au sein des laboratoires.

La PE est en perpétuelle évolution, elle a déjà fait l'objet de nombreuses éditions ; chacune d'entre elles a une validité de trois ans.

Désormais, de nombreuses directives européennes exigent l'application des monographies de la PE pour les autorisations de mises sur le marché des médicaments en Europe.

▪ **Norme ISO :**

L'Organisation Internationale de Normalisation est un organisme qui élabore des normes internationales à mettre en place et appliquer au sein des industries de tout secteur.

Ces normes sont des spécifications à suivre pour atteindre le niveau de qualité, de sécurité et d'efficacité souhaité d'un produit ou d'un service.

En matière de qualité on retrouve la famille des normes ISO 9000. Cette série de normes relatives au management de la qualité y décrit les différents principes et aspects.

Elles sont constituées de 3 normes :

- **ISO 9000** : elle décrit les principes essentiels et le vocabulaire d'un système de management de la qualité.
- **ISO 9001** : elle définit les exigences relatives aux systèmes de management de la qualité.
- **ISO 9004** : elle établit des lignes directrices pour l'amélioration des performances d'un système de management de la qualité.

La norme ISO 9001 reste la norme de référence en matière de qualité, elle est la seule à pouvoir être utilisée pour auditer et certifier une entreprise, permettant de s'assurer et d'apporter la preuve écrite que les produits ou services sont bien conformes aux exigences.

2) Démarche qualité

a. Définition

On définit une démarche qualité comme l'organisation et la mise en œuvre d'actions définies qui vont amener à un produit/service de qualité dans un but d'amélioration du fonctionnement de l'entreprise.

La démarche qualité en entreprise doit être vue comme un outil facilitateur permettant à l'entreprise d'être plus performante sans contrainte.

La mise en œuvre de la démarche qualité concerne tous les salariés de l'entreprise ; que ce soit les responsables qui ont pour rôle d'organiser et de mettre en place la démarche, ou les employés qui ont pour mission d'appliquer les directives fixées afin d'atteindre les objectifs souhaités.

b. Objectifs

Les objectifs d'une démarche qualité sont multiples :

- Satisfaire les besoins du client : fidéliser sa clientèle en instaurant un climat de confiance, attirer de nouveaux clients
- Améliorer continuellement la qualité des produits/services
- Améliorer et faciliter le fonctionnement et les méthodes de travail de l'entreprise par une bonne organisation : définir les rôles et responsabilités de chacun
- Motiver son équipe pour en tirer le meilleur profit : faciliter et améliorer les échanges, la communication entre les équipes, se fixer des objectifs communs, améliorer les relations
- Optimiser ses ressources : diminuer les dysfonctionnements et donc limiter les pertes de temps, mieux utiliser le matériel, et ainsi diminuer les surcoûts
- Renforcer l'image de l'entreprise : meilleure visibilité de l'entreprise de par sa performance

c. Mise en œuvre

La mise en œuvre d'une démarche qualité peut se représenter par la roue de Deming qui est composée de 4 étapes successives qui seront répétées tant que le niveau souhaité/attendu ne sera pas atteint.

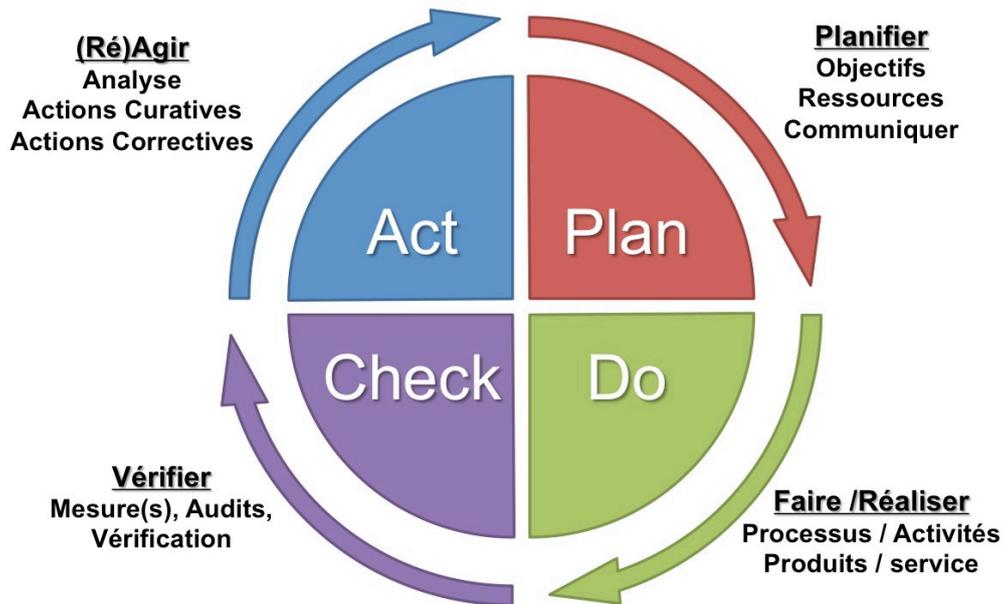


Figure 6. Roue de Deming

Etape n°1 : PLAN/PLANIFIER : « *Ecrire ce que l'on doit faire* »

Il s'agit de faire un état des lieux complet et définir ce que l'on va faire : diagnostic initial

- Définir l'objet de l'organisme et son mode de fonctionnement
- Définir les attentes des clients
- Définir les points forts de l'organisme
- Définir les points à améliorer afin d'en faire ressortir les priorités
- Définir les objectifs à atteindre et la finalité de l'organisme
- Définir les processus et activités de l'organisme à mettre en place pour parvenir à ses objectifs

Etape n°2 : DO/REALISER : « Faire ce que l'on a écrit »

Mettre en œuvre la démarche qualité que l'on a définie

- Mettre en œuvre les processus et activités définies précédemment

Etape n°3 : CHECK/VERIFIER : « Ecrire ce que l'on a fait »

Contrôler et évaluer la démarche mise en œuvre

- Analyser et évaluer les résultats
- Vérifier l'atteinte ou non des objectifs fixés
- Evaluation de l'efficacité
- Estimer les couts financiers

Etape n°4 : ACT/AGIR : Mettre en évidence les points à améliorer

- Faire le bilan en listant les points forts et les points à améliorer
- Mettre en place un plan d'action : actions correctives et préventives

d. L'acteur référent de l'assurance qualité : le pharmacien responsable

Le pharmacien responsable d'une entreprise pharmaceutique est l'un des acteurs principaux de l'assurance qualité. Il est celui qui supervise toute la mise en œuvre de la politique qualité au sein de l'établissement, et ce, quel que soit le secteur d'activité : la R&D, la production, la distribution, la commercialisation, la promotion, etc..

Il gère et motive les équipes, les forme et fixe les objectifs à atteindre dans un délai déterminé.

Ses missions :

- Il élabore et met en place des procédures à suivre : ces procédures sont rédigées pour faciliter le bon fonctionnement de l'entreprise et/ ou à la suite de dysfonctionnements détectés afin d'apporter des solutions
- Il est responsable de l'élaboration annuelle des revues annuelles qualité, états des lieux de l'établissement

- Il est chargé de l'évaluation de la formation de ses collaborateurs
- Il organise et supervise les audits internes et externes
- Il assure la gestion et le suivi des dysfonctionnements sur le site et met en œuvre des actions préventives et correctives par l'élaboration de CAPA
- Il élabore des indicateurs qualité et en assure le suivi
- Il gère les réclamations touchant la qualité des produits
- Il gère les relations fournisseurs avec l'établissement de cahiers des charges

Il est également l'interlocuteur privilégié des autorités afin d'assurer le respect des règles de Santé Publique et de la réglementation pharmaceutique.

Les responsabilités du Pharmacien Responsable sont donc multiples au sein de l'assurance qualité ; tant sur le plan disciplinaire, pénal que civil.

3) Enjeu et risque qualité

Les enjeux de la qualité sont multiples :

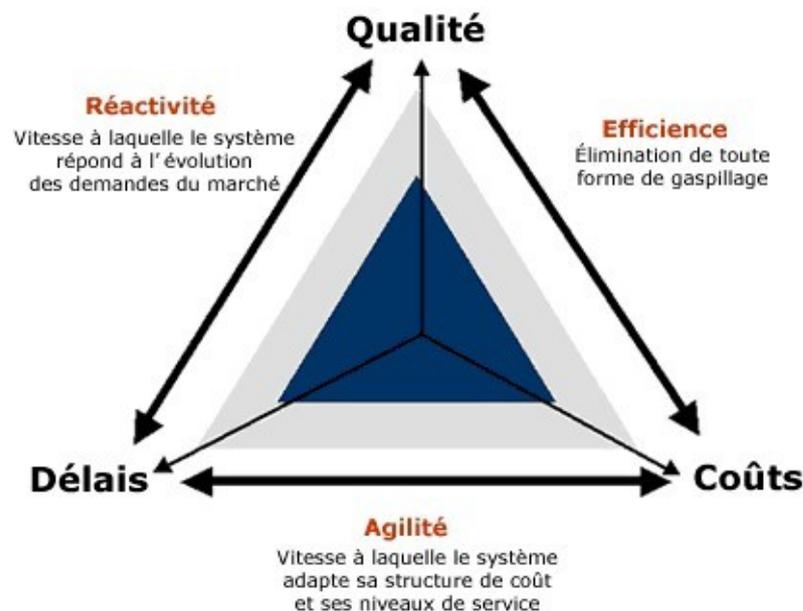


Figure 7. Les différents enjeux de la qualité

- **Les enjeux économiques :**
 - Fidéliser les clients
 - Attirer de nouveaux clients
 - Concurrencer les nouveaux marchés
 - Maitriser et améliorer l'image de marque
 - Optimiser les ressources financières/améliorer la productivité

- **Les enjeux technologiques/scientifiques :**
 - Innover
 - Maitriser ses processus et activités de production
 - Assurer la qualité de ses services/produits
 - Anticiper les risques et réduire les dysfonctionnements

- **Les enjeux sociaux**
 - Motiver ses équipes avec des objectifs communs et des responsabilités individuelles
 - Mettre en place des groupes de travail
 - Favoriser la communication
 - Sensibiliser et responsabiliser le personnel

Le risque Qualité :

Selon l'ISO 9001, le risque qualité est défini comme « l'effet de l'incertitude sur un résultat escompté ».

Le risque est caractérisé comme un écart en référence à la survenue d'évènements potentiels. Cet écart peut être positif c'est-à-dire atteindre et dépasser l'objectif fixé, mais le plus souvent il est utilisé sous son aspect négatif traduit par une non atteinte des objectifs établis.

Au sein d'une entreprise, la gestion des risques qualité fait aujourd'hui partie des obligations réglementaires.

Une méthode d'analyse de risque est mise en place afin de les gérer au mieux ; elle s'effectue en différentes étapes :

➤ **Identification des modes de défaillances :**

En fonction des processus mis en place et des données de sorties auxquelles ils doivent aboutir, il s'agit d'identifier les modes de défaillances possibles.

➤ **Identifier les causes des défaillances**

Il s'agit d'identifier les causes probables ayant mené à chaque mode de défaillance. Pour cela la méthode des 5M est un outil très utile permettant d'établir un arbre des causes. Il s'agit d'une méthode de brainstorming avec comme point de départ la défaillance occasionnée et qui se construit ensuite autour de 5 catégories de causes qui sont les suivantes :

- Le Milieu : les conditions de travail qui englobent l'environnement / l'organisation au poste de travail
- Les Méthodes : les procédures, instructions de travail, modes opératoires
- Les Moyens/Matériels : les équipements, le réglage des machines, les outillages
- La Main d'œuvre : les aptitudes et compétences/qualifications du personnel, la communication
- La Matière : les pièces utilisées, les matières premières

Une fois les causes identifiées, il faudra ensuite établir leur **fréquence** d'apparition.

➤ **Identifier les effets des défaillances**

Pour chaque cause mise en évidence, il faudra déterminer leur effets et conséquences afin d'évaluer leur **gravité**.

➤ **Déterminer la cotation du risque**

Une fois les différents paramètres définis, la fréquence et la gravité sont évaluées sur une échelle à définir (par exemple de 1 à 10), avec pour la note la plus basse une fréquence et un risque de défaillance les plus bas et pour la note la plus élevée une fréquence et un risque les plus importants.

La cotation du risque est donc obtenue en multipliant les notes des paramètres de fréquence et gravité ; elle va être calculée pour chacune des causes déterminées précédemment.

La cotation va permettre de déterminer pour chacun des écarts s'ils sont positifs, ils seront alors vus comme des opportunités ; ou négatifs, et ils seront alors vus comme de réels risques. Elle va également permettre de grader les écarts et donc d'établir des priorités à traiter.

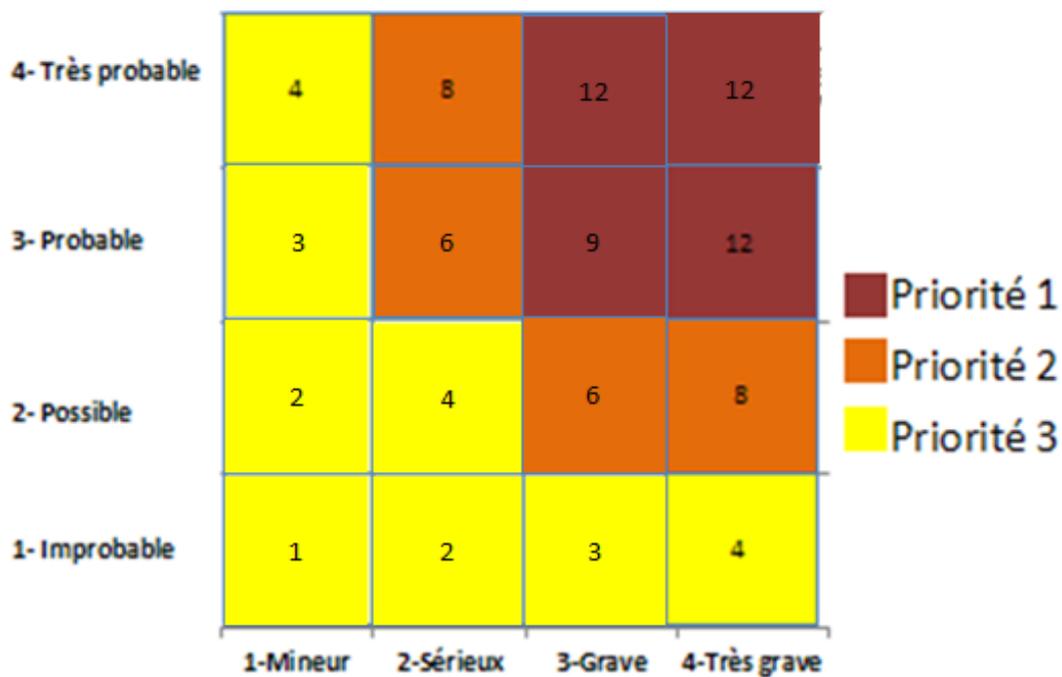


Figure 8. Cotation du risque

➤ **Mettre en place un plan d'actions :**

Trouver des solutions afin de supprimer les causes identifiées, minimiser les conséquences et mettre en place des actions permettant d'éviter l'apparition des défaillances.

Pour cela, le plan d'action se structure en une liste d'objectifs à atteindre dans un délai défini, et pour chaque objectif sont précisées les différentes tâches et actions à mettre en place.

Le but est de mieux contrôler et maîtriser ces processus afin d'accroître la performance de l'entreprise.

4) Les outils qualité

Afin d'inscrire une entreprise dans une dynamique d'amélioration continue, l'utilisation d'outils qualité est indispensable.

Les outils qualité sont nombreux et variés, conçus dans le but de faciliter l'atteinte des objectifs fixés en se concentrant sur des points précis, permettant ainsi d'éviter toute dispersion.

Les outils qualité peuvent être classés en différentes catégories :

a. Les outils d'analyse/évaluation

- Le QOOQCCP : le Q est un outil d'analyse très efficace permettant de faire le point sur la situation en se posant 7 questions fondamentales :
Quoi, Qui, Où, Quand, Comment, Combien, Pourquoi ?

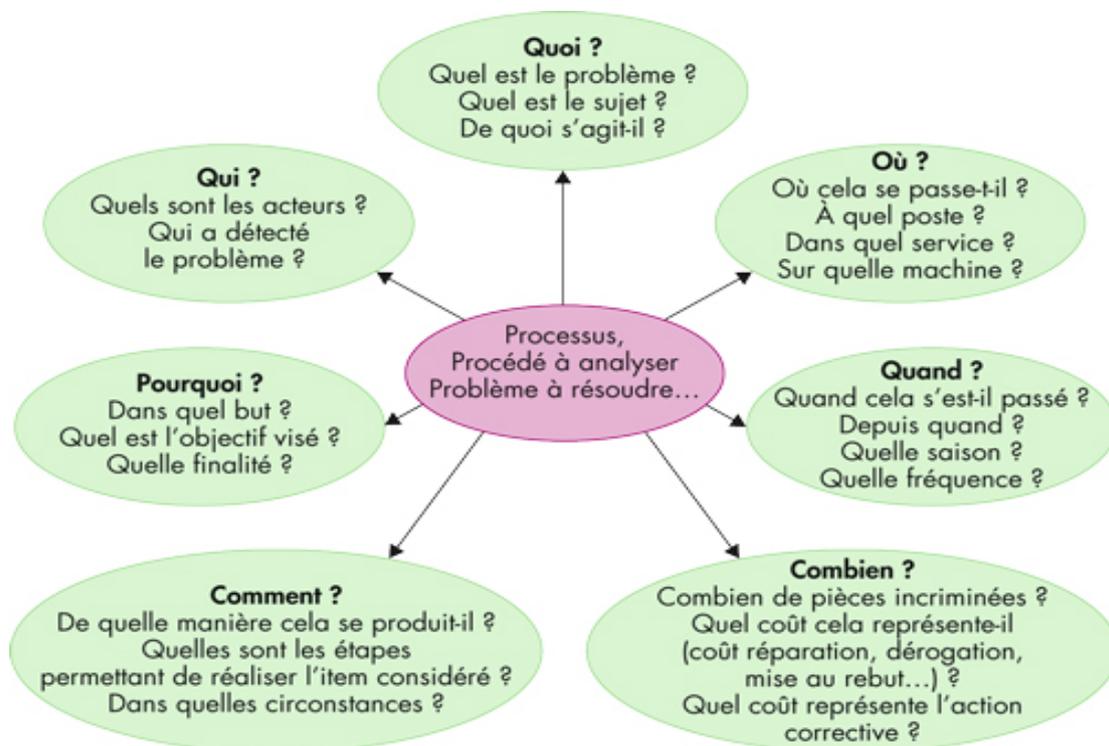


Figure 9. Outil d'analyse : QOOQCCP

- 5M : la méthode des 5M est aussi un outil d'analyse permettant d'établir les différentes causes d'un écart en les classant en 5 catégories : matière, milieu, méthodes, matériel, main d'œuvre.
- Audit qualité : L'audit qualité est un outil d'évaluation documenté permettant de s'assurer du bon fonctionnement d'une entreprise et de la qualité des services/produits par rapport aux exigences réglementaires. Il se base sur un référentiel donné pour déterminer la conformité ou non du système qualité d'une entreprise. L'audit qualité porte à la fois sur l'organisation générale de l'entreprise, la qualification des différents acteurs, les différents processus ainsi que leur maîtrise.
- L'EPP : C'est un outil qui consiste à évaluer les pratiques professionnelles en se basant sur des recommandations établies afin d'améliorer la qualité des soins. Il s'agit d'analyser les pratiques individuelles mais aussi collectives que ce soit pour des activités thérapeutiques ou au niveau préventif. Tous les médecins ont pour obligation de participer à une EPP individuelle à raison d'une fois tous les 5 ans.
- Benchmarking : Le Benchmarking est un outil d'analyse qui consiste à analyser la performance d'une entreprise par rapport à une autre en comparant leur mode de gestion/organisation afin d'en tirer le meilleur profit. Il s'agit d'une étude comparative qui s'appuie sur les méthodes et techniques utilisées par les leaders d'un marché et de l'adapter à son secteur.
- AMDEC : L'analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leurs criticités (AMDEC) est un outil d'analyse utilisé qui consiste à mettre en évidence les défaillances potentielles et identifier pour chacune leur criticité afin de mettre en place les actions correctives ou préventives nécessaires.

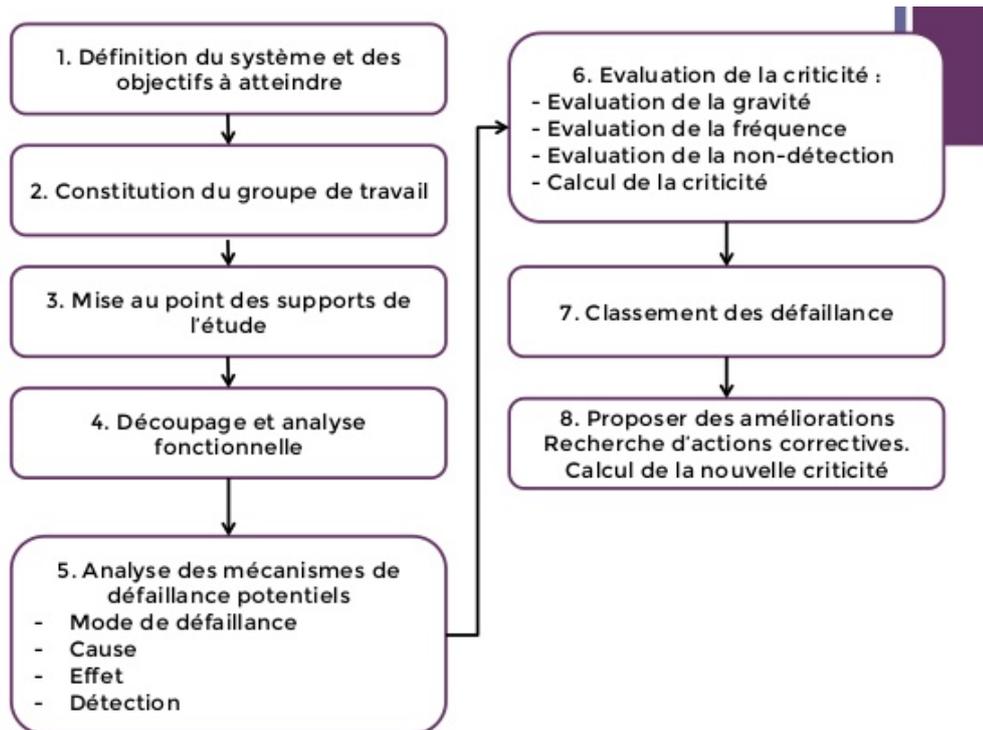


Figure 10. Démarche de l'AMDEC

- Diagramme de Pareto : cette méthode consiste à déceler les causes les plus importantes afin de prioriser certaines actions, en partant du principe qu'il a été établi que 20% des causes sont à l'origine de 80% des écarts/effets. Le diagramme classe les différentes causes par ordre décroissant d'importance, la hauteur de chaque colonne étant proportionnelle à l'importance de la cause.

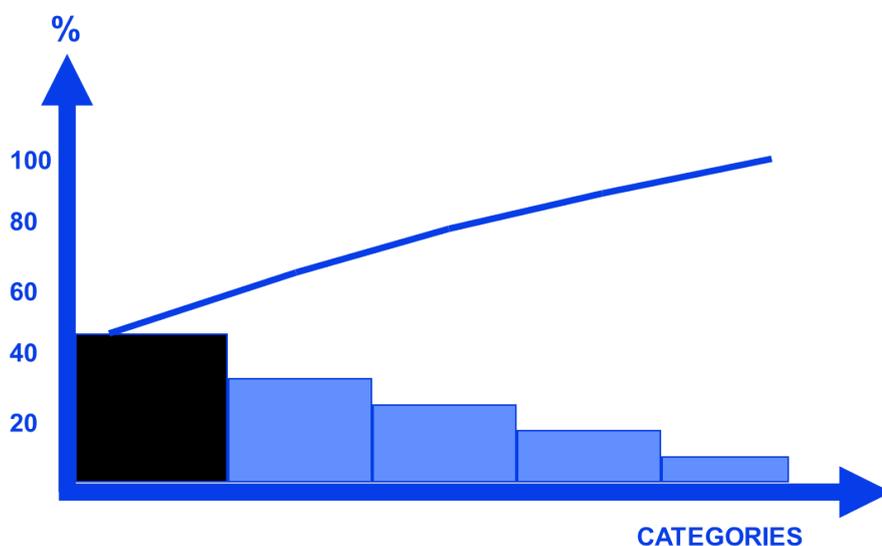


Figure 11. Diagramme de Pareto

b. Les outils de maîtrise

- 5S : c'est un outil de maîtrise utilisé initialement au Japon qui consiste à organiser son espace de travail pour plus d'efficacité.

La méthode se base sur 5 principes qui sont les suivants :

Seiri / Débarrasser : éliminer ce qui est inutile

Seiton / Ranger : classer, ordonner ce qui est utile

Seiso / Nettoyer : tenir propre les outils, les équipements, l'atelier

Seiketsu / Organiser : établir et formaliser des règles

Shitsuke / Maintenir la rigueur : respecter les règles

Le but de cette méthode est d'optimiser au maximum son environnement de travail afin de pouvoir se focaliser sur l'essentiel plus rapidement et plus efficacement.

- Brainstorming : C'est une méthode faisant appel à la créativité d'un groupe de personnes motivées se réunissant autour d'une table afin de recueillir un maximum d'idées retranscrites sur un tableau en rapport avec un problème défini. Dans un deuxième temps, il s'agira d'évaluer ces idées ; le but étant de parvenir à trouver les causes du problème plus facilement et avec un gain de temps.

c. Les outils de pilotage

- Tableau de bord : Le tableau de bord est un outil qui consiste à mesurer la performance de plusieurs activités basées sur un ensemble d'indicateurs permettant d'avoir une vision globale du fonctionnement d'une entreprise et d'identifier l'évolution d'une situation. Les indicateurs sont établis au préalable ; ils sont choisis de sorte à bien refléter la performance et l'efficacité des différents processus ce qui va permettre d'identifier les écarts entre la prévision et la réalité.

- Management de projet : Le management de projet est un outil qui s'avère aujourd'hui indispensable pour le bon fonctionnement d'une entreprise ; il consiste à réorganiser les méthodes de travail par l'établissement de projet. Pour ce faire, les rôles et responsabilités de chacun sont établis et un grand nombre de questions doit être posé en amont afin de définir les différentes phases du projet. Ce mode de gestion permet de se fixer des objectifs précis à atteindre et des délais à respecter afin de travailler plus efficacement et d'optimiser les temps de travail.
- Les plans d'actions : c'est un outil qui permet, à partir de la mise en évidence des points faibles, de travailler sur des pistes d'amélioration en planifiant un certain nombre d'actions à mettre en place dans un délai défini, ceci dans le but d'améliorer la performance de l'entreprise.

d. Les référentiels de management

Les référentiels sont des outils qui font partie intégrante d'un système qualité, ils servent de support et de guide afin de s'assurer du bon respect des exigences réglementaires.

Ils possèdent un double rôle ; ils permettent à la fois de servir de modèle sur lequel s'appuient les entreprises quant à la gestion et la mise en œuvre pratique de leur système qualité ; et ils permettent également de donner confiance à toutes les parties prenantes.

II. Revue qualité produit

1) Introduction

a. Historique

La notion d'évaluation annuelle des produits apparaît pour la première fois au Etats-Unis en 1978 par l'intégration de la FDA d'une nouvelle exigence dans le 21CFR part 211.180, révisé au 1^{er} avril 2017 :

« Les registres écrits exigés par la présente partie doivent être conservés afin d'évaluer, au moins une fois par année, les normes de qualité de chaque produit pharmaceutique afin de déterminer s'il est nécessaire de modifier les spécifications ou les procédures de fabrication ou de contrôle. Des procédures écrites doivent être établies et suivies pour ces évaluations et doivent inclure des dispositions pour :

- (1) Un examen d'un nombre représentatif de lots, approuvés ou rejetés, et, le cas échéant, des enregistrements associés au lot.
- (2) Un examen des plaintes, rappels, des produits médicamenteux retournés ou récupérés et des enquêtes menées en vertu du 211.192 pour chaque produit pharmaceutique. »

Elle sera applicable à partir du 28 mars 1979 et c'est à compter de cette date que l'on verra apparaître pour la première fois le terme de Annual Product Review (APR).

En 2001, la FDA publie une partie de la ligne directrice ICH Q7A sur les BPF applicables aux ingrédients pharmaceutiques actifs concernant les examens de la qualité des produits à effectuer annuellement, ainsi que l'obligation d'évaluation des résultats et la mise en place d'actions correctives.

C'est en 2005 que les BPF européennes introduisent la notion de RQP en reprenant la partie de l'ICH Q7A, et elles ne seront transposées en droit français qu'en 2009 où elles paraissent au bulletin officiel Français.

En France, l'application des BPF étant obligatoire, chaque fabricant a désormais le devoir de réaliser une revue annuelle qualité pour chacun de ses produits y compris ceux seulement

destinés à l'exportation. Cette démarche s'inscrit au sein du système de management de la qualité qui est décrit dans les normes ISO et dans l'ICHQ10.

La mise en application de cette nouvelle exigence s'avère au départ difficile pour les industriels. La constitution des revues sollicitant la coordination et le travail en commun de nombreux services, les industriels perçoivent cette démarche comme une contrainte. Progressivement, la mise en place de la RQP s'inscrit dans la logique de l'entreprise en termes d'amélioration continue de la qualité et est perçue comme un outil conçu « par et pour l'industriel ». La RQP restant assez adaptable à chaque industriel, chacun est libre de construire sa revue comme il le souhaite du moment qu'il intègre certaines sections obligatoires.

b. La RQP selon les BPF

Selon les PBF européennes, « 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. Elles comprennent notamment :

- 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 ;
- Une revue des contrôles en cours de fabrication critiques et des résultats des contrôles des produits finis ;
- Une revue de tous les lots non conformes aux spécifications établies ainsi que les investigations correspondantes ;
- 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 ;

- Une revue de tous les changements intervenus sur les procédés ou sur les méthodes d'analyse ;
- 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) ;
- Une revue des résultats du programme de suivi de stabilité et de toute dérive de tendance ;
- Une revue de tous les retours, les réclamations et rappels liés à des problèmes de qualité ainsi que les investigations correspondantes ;
- Une revue de la pertinence de toute mesure corrective antérieure relative au procédé de fabrication du produit ou aux équipements ;
- Dans le cas de nouvelles autorisations de mise sur le marché et de variations, une revue des engagements pris lors ou après mise sur le marché ;
- 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.. ;
- 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 »

c. La revue qualité produit selon l'ICH Q7

L'ICH Q7 est une ligne directrice servant de guide pour les bonnes pratiques de fabrication concernant des ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA).

Dans son chapitre 2.5, elle traite de l'examen de la qualité des IPA :

« Des examens périodiques de la qualité des IPA doivent être effectués en vue de vérifier la constance du procédé. Ces examens doivent normalement être effectués et documentés chaque année et doivent porter notamment sur les aspects suivants :

- Examen des résultats des contrôles critiques en cours de fabrication ainsi que des analyses critiques de l'IPA.
- Examen de tous les lots non conformes aux spécifications établies.
- Examen de tous les écarts critiques ou de tous les cas de non-conformité et des enquêtes connexes.

- Examen de tout changement apporté aux procédés ou aux méthodes d'analyse.
- Examen des résultats du programme de surveillance de la stabilité
- Examen de tous les retours, plaintes et rappels liés à la qualité.
- Examen du caractère adéquat des mesures correctives.

On doit évaluer les résultats de cet examen et le bien-fondé d'apporter des mesures correctives ou de revalidation. Les raisons de telles mesures correctives doivent être documentées. Les mesures correctives convenues doivent être mises en œuvre de façon rapide et efficace. »

d. Le processus d'APR et sa place en Assurance Qualité

La revue annuelle qualité produit est un des piliers de l'assurance qualité ; elle a pour but de s'assurer de la bonne maîtrise du procédé afin de produire des produits/services de la qualité souhaitée et qui répondent aux exigences réglementaires.

La RAQP est une exigence réglementaire internationale qui concerne à la fois les formes pharmaceutiques et les substances actives.

Par une collecte puis l'analyse de données quantitatives et qualitatives, elle permet de faire un état des lieux sur l'année écoulée des différents produits de l'entreprise en dressant un bilan de toutes les activités amenant au produit concerné ; ceci dans le but de s'assurer de la répétabilité des procédés existants.

Les données recueillies des différents services font l'objet d'analyses, d'études statistiques et les résultats sont évalués par rapport à des normes définies.

La RAQP est un outil indispensable en termes de gestion de la qualité puisqu'elle permet de mettre en évidence les écarts et événements marquants sur l'année écoulée et de mettre en place les actions appropriées afin de prévenir, corriger et améliorer la maîtrise du process.

e. Les différentes revues qualité

Lorsque l'on parle de revue annuelle qualité cela peut concerner différents types de revues ; on distingue la revue qualité produit et la revue des matières premières et articles de conditionnement.

La revue qualité produit va englober toutes les informations relatives au produit fini, tandis que la revue des matières premières et articles de conditionnement ne va porter que sur les informations relatives à la matière à l'état brut, à tous les matériaux utilisés pour le conditionnement ainsi que l'agrément des fournisseurs. Cette dernière est directement intégrée dans une section de la revue qualité produit mais elle fait souvent l'objet d'un rapport à part ; la section concernée mentionne uniquement la référence du rapport concerné et la conclusion de la revue qui relate du maintien ou non de l'agrément des fournisseurs. Les revues qualité produit concernent en général un seul et unique produit mais elles peuvent englober plusieurs produits à condition qu'ils fassent partie d'une même gamme ; dans ce cas les revues sont alors intitulées revue qualité gamme et non produit.

2) La mise en place de la revue qualité produit

a. Préparation de la revue

La RQP concerne un grand nombre d'acteurs au sein de l'entreprise. La majorité des services va jouer un rôle dans l'élaboration de la revue.

La première étape consiste à déterminer le périmètre de la revue avec les différents acteurs, et notamment identifier le leader de la PQR. Il s'agit ensuite de déterminer le niveau d'implication de chacun, puis leurs rôles et responsabilités. L'étape suivante concerne le contenu de la revue. Elle consiste à déterminer les données à analyser, où les trouver et savoir comment les évaluer.

Les services les plus concernés par la revue regroupent le personnel du contrôle qualité, de la production, des affaires réglementaires ainsi que le personnel en charge de la validation / qualification des procédés et équipements.

Chaque département concerné par une partie de la revue a pour mission de regrouper et transmettre les données et informations relatives à son secteur d'activité pour l'établissement de la revue.

Au sein du département AQ, un acteur principal concerné directement par le produit est chargé de la rédaction globale de la revue ; il s'agit du leader de la PQR mentionné précédemment. Il récolte les données nécessaires à l'établissement de la revue par le biais de base de données et de celles fournies par les différents services ; les données sont collectées à l'état brut puis s'en suit une étape de tri et de traitement par diverses extractions provenant de logiciels informatiques faisant office de support de stockage. L'étape suivante consiste à

exploiter puis évaluer ces données pour enfin mettre en forme les résultats et les intégrer à la revue.

b. Le contenu de la revue

Selon les entreprises, les revues sont constituées de 12 à 16 sections ; chaque entreprise a la liberté de constituer ses propres revues avec les sections qui lui sont propres à condition d'y intégrer obligatoirement les 12 sections définies par les BPF.

J'ai choisi de vous exposer les différentes sections de la revue selon l'entreprise dans laquelle j'ai effectué mon stage de fin d'étude et sur lesquelles j'ai travaillé ; les revues qualité produit étaient donc constituées de 16 sections qui sont les suivantes :

Section 1) Généralités produits

La première section présente de manière générale le produit ou la gamme concerné par la revue.

Dans une première partie elle définit :

- La dénomination du produit : son nom commercial et sa dénomination commune internationale (DCI)
- Sa composition : son principe actif et ses excipients
- Sa forme pharmaceutique : comprimés, gélules, sachets, gouttes, etc..
- Son conditionnement : blisters, flacons, ampoules, alvéoles etc..
- Son indication thérapeutique
- Les informations d'utilisation : mode et voie d'administration, posologie, etc..

Dans une seconde partie elle expose les volumes de production sur l'année concernée en les comparant à ceux de l'année précédente ainsi que les volumes de ventes et principaux marchés.

Section 2) Revue des matières premières et des articles de conditionnement

Cette partie concerne uniquement les matières premières et articles de conditionnement utilisés pour la fabrication et mise en forme du produit fini.

Toutes les données les concernant ne sont pas directement intégrées à la revue produit ; elles sont analysées et retrouvées dans les revues fournisseur MP et AC permettant de s'assurer de la maîtrise et de la qualité des fournisseurs.

Dans cette section, il est précisé uniquement la présence de faits marquants observés sur la période de la revue et la conclusion des revues qui confirme ou non que l'agrément des fournisseurs soit maintenu au vu des données examinées afin d'assurer la meilleure reproductibilité possible.

Section 3) Revue des lots

La revue de lots consiste à faire une vérification de chaque dossier de fabrication pour chacun des lots. La revue de lots est une exigence réglementaire qui doit s'aligner sur le dossier d'AMM ; elle permet de s'assurer de la qualité de chaque lot produit aboutissant à sa libération en cas de conformité.

La libération du lot autorise ensuite sa libre circulation sur le marché européen ainsi que son droit d'exportation à l'étranger.

Cette partie fait le bilan quantitatif du nombre de lots libérés, rejetés et retraités sur la période de la revue en les classant par stade (poudre, comprimé, produit réparti, produit fini) et selon les différents statuts :

- **Lots acceptés « QA »** : Lots acceptés sans restriction
- **Lots rejetés « REJ »** : Une non-conformité est détectée sur un lot et selon l'étendue et la gravité de l'anomalie en cause, des lots peuvent être amenés à être refusés et retirés du circuit de fabrication.
- **Lots reclassés « RECL »** : Lots retraités en partie ou dans leur totalité en raison d'une non-conformité dans le but de leur conférer la qualité attendue par des opérations supplémentaires.
- **Lots libérés avec restriction « REST »** : Lots libérés sous certaines conditions qui les contraignent à être libérés uniquement dans les pays pour lesquels ils sont conformes aux exigences réglementaires.

	Accepté	Refusé	Restriction	Retraité	Total
Poudre (39)					
Comprimé (40)					
Réparti (41)					
PF (42)					
Total tous stades					
%					

Figure 12. Bilan quantitatif des lots selon leur statut

Une explication des faits est ajoutée pour les lots qui ont été refusés, retraités ainsi que ceux libérés avec restriction permettant ainsi de démontrer que la cause réelle de la non-conformité a bien été identifiée. Pour cela, il est précisé les lots incriminés, leur numéro de déviation correspondant, ainsi que le statut de l'investigation en cours assurant la mise en place d'actions préventives.

Le nombre de lots libérés sur l'année est toujours rapporté à celui de l'année précédente pour pouvoir apprécier l'évolution d'une année sur l'autre.

Section 4) Revue des déviations et des résultats hors spécification (OOS)

Une déviation est définie comme un écart par rapport à une exigence attendue, susceptible d'avoir un impact sur la qualité du produit. Un OOS est un résultat non conforme aux spécifications ou aux critères d'acceptation établis dans les dossiers d'enregistrement.

Cette partie recense le nombre de déviations mises en évidence sur la période de la revue que ce soit au cours d'étapes de fabrication comme de contrôle, en les classant par stade et par criticité (mineur, majeur ou critique).

Elle dresse également le bilan des investigations mises en place face à ces défaillances et de l'efficacité des actions prises.

Sur la revue, ces événements sont classés selon leur indice de criticité ; cet indice est établi en fonction de la sévérité de la déviation concernée et de sa fréquence d'apparition :

- **Ecart critique** : Anomalie ayant un impact significatif sur la production et présentant un danger important pour la sécurité du consommateur. Un écart critique nécessite la mise en œuvre immédiate de mesures correctives, voir la suspension de la production.
- **Ecart majeur** : Ecart non critique, qui a entraîné ou peut entraîner la fabrication d'un produit non conforme, mais ne présentant pas forcément un danger pour le consommateur.
- **Ecart mineur** : Ecart qui ne peut être classé comme critique ou majeur, anomalie secondaire n'affectant pas la sécurité du consommateur et les caractéristiques essentielles du produit.

Pour chaque déviation significative, de criticité majeure ou critique, il est précisé l'identification explicite de l'écart relevé, l'origine de l'évènement, son étendue et l'impact qualité sur les lots concernés. Il est mentionné également l'investigation menée par la suite avec la mise en place d'actions correctives et préventives afin d'éviter la réapparition du problème.

Concernant les évènements d'ordre mineur, ceux-ci ne font pas l'objet d'une explication aussi détaillée, seul les faits marquants et récurrences sont précisés.

Les déviations sont également réparties par secteur émetteur et selon les 5M afin de mettre en évidence les principaux secteurs concernés et les principales causes.

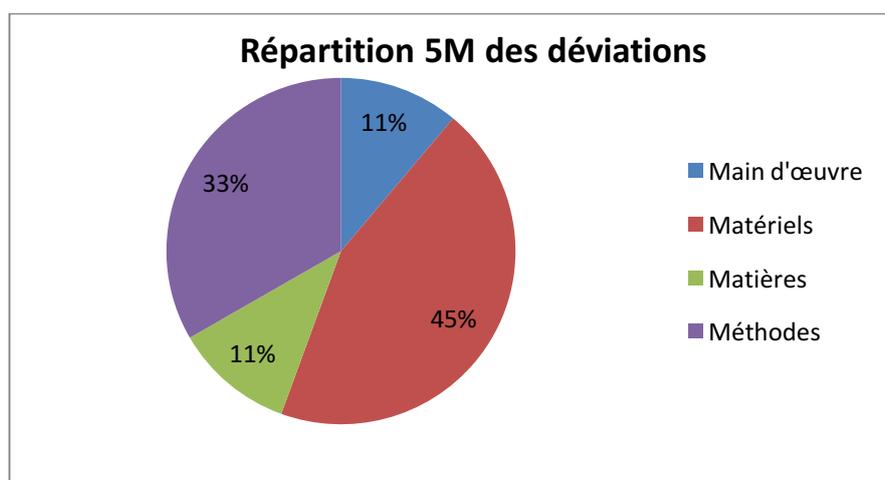


Figure.13 Répartition des déviations selon les 5M

Cette section permet aux industriels de mieux percevoir les risques qualité réels touchant le produit et par conséquent de se focaliser sur les réelles opportunités d'amélioration.

Section 5) Revue des contrôles en cours de fabrication (IPC) et des résultats de contrôle

▪ Analyse de tendance des contrôles en cours de production

Les IPC sont des contrôles effectués au cours de la fabrication d'un médicament en vue de surveiller et si nécessaire d'ajuster le procédé afin de s'assurer que le produit est conforme aux spécifications. Lors de la compression, les contrôles comprennent par exemple, l'analyse des masses moyennes, de l'épaisseur, de la dureté ainsi que de l'aspect du produit. Le contrôle de l'environnement ou du matériel peut également être considéré comme un élément du contrôle en cours de fabrication, par exemple l'étanchéité des flacons.

Les résultats pour chaque paramètre sont représentés sous forme de graphe faisant ressortir la tendance et la position de ces IPC qui doivent être stables et compris dans des limites définies afin d'assurer une bonne reproductibilité de la production. Chaque résultat retrouvé en dehors des limites de spécifications doit être justifié.

Les IPC sont vérifiés lors de la fabrication et de la revue des dossiers de lot, puisque tous ces contrôles doivent figurer dans le dossier de lot. Une non-conformité fait l'objet d'un évènement, et est traitée selon la procédure en vigueur.

▪ Analyse de tendance du titre en principe actif

Cette partie consiste à analyser la capacité d'un processus.

La capacité d'un processus est définie par l'aptitude, la capacité d'un process à respecter des spécifications dans le but d'atteindre le niveau de qualité souhaité et ce de façon permanente. L'indice de capacité s'exprime sous forme chiffrée ce qui est important car il s'agit d'un résultat concret n'étant pas sujet à interprétation. Il évalue la performance et la robustesse d'un processus par rapport à des limites déterminées. Il permet également de mettre en évidence d'éventuelles dérives du procédé afin de mettre en place si besoin des actions correctives pour le bon contrôle du procédé.

Pour pouvoir calculer ces capacités, le système doit respecter une condition ; il doit suivre une loi normale représentée par la courbe de Gauss ou « courbe en cloche ». Ce modèle graphique

représente une distribution théorique idéale ou les valeurs observées se répartissent de façon équilibrée autour de la moyenne. Cette propriété est indispensable en calcul statistique, elle permet de maîtriser le risque d'erreurs et de ce fait rend possible un certain nombre de calculs en ne prenant en compte que les paramètres d'écart type et de moyenne qui caractérisent la distribution normale.

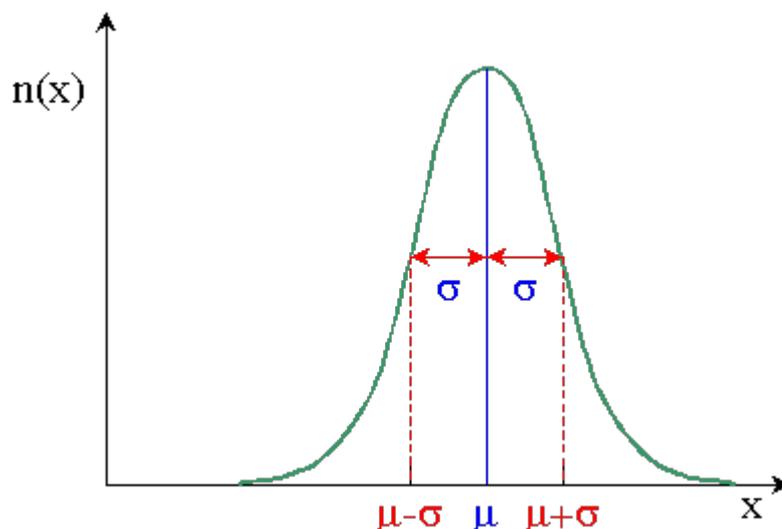


Figure 14. Représentation de la courbe de Gauss

Il est donc indispensable de s'assurer de la normalité de la distribution avant de travailler sur un échantillon ; la première étape sera donc d'effectuer un test de normalité afin de le vérifier. Il existe différents tests de normalité ; avec le logiciel Capver nous avons retenu le test de Shapiro-Wilk. Il s'agit du test le plus fiable mais il s'utilise pour une petite série de données.

Principe du test de Shapiro-Wilk :

- Classement des différentes données par ordre croissant
- Calcul de la moyenne de la série de données \bar{X}
- Calcul de l'écart type : $S^2 = \sum (X_i - \bar{X})^2$
- Calcul des différences : $d_i = X_i - X_1$
- Affectation pour chaque différence calculée du coefficient à retrouver dans la table avec « n » le nombre de différences
- Calcul de b^2 : où α_j correspond aux valeurs retrouvées dans la table

$$b^2 = \left(\sum_{j=1}^k (\alpha_j * d_j) \right)^2$$

- Calcul du rapport $W = b^2 / S^2$
- Comparaison du W calculé avec le W retrouvé sur la table avec « n » le nombre de données

⇒ Si le W calculé est supérieur au W pris sur la table, alors l'hypothèse de normalité est acceptée.

Une fois la normalité vérifiée, l'indice de capabilité est calculé selon le rapport : **intervalle de tolérance / dispersion**.

L'intervalle de tolérance est obtenu en calculant la différence entre la limite de spécification supérieure et la limite de spécification inférieure ; il représente la performance attendue du procédé.

La dispersion représente la performance observée réellement ; elle permet de chiffrer la variabilité des valeurs observées autour de la moyenne.

Dans le cas d'une distribution normale, les valeurs de la dispersion observée fluctuent selon différents facteurs liés aux 5M (matière, matériel, main d'œuvre, milieu, méthode) ; on estime que l'ensemble des valeurs se retrouve dans un intervalle comprenant la moyenne plus ou moins six écart type.

⇒ Un processus est considéré comme « capable » si la dispersion de ses résultats est faible par rapport à la tolérance.

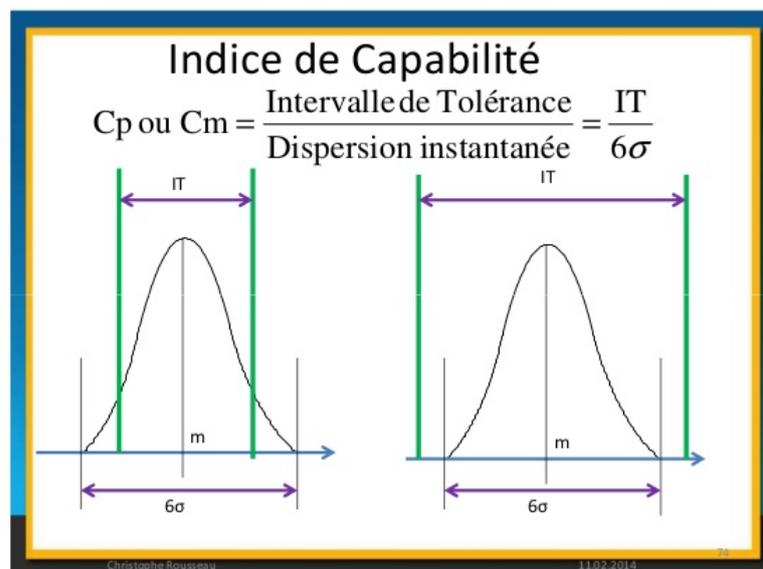


Figure.15 Représentation de l'indice de capabilité

Sur le site de Merial Toulouse, les rapports de capabilité sont réalisés à l'aide de l'outil CAPVER. Le logiciel CAPVER fait ressortir les résultats des analyses sous la forme d'une courbe de tendance en précisant les indices de capabilité et les OOS estimés/observés.

Les données utilisées avec le logiciel Capver sont des données uniquement quantitatives. Deux types de paramètres sont calculés pour pouvoir évaluer la performance du process :

- Un paramètre de position : **la moyenne**, qui permet de caractériser l'ordre de grandeur des observations.
- Un paramètre de dispersion : **l'écart type**, qui permet donc d'évaluer la variabilité des valeurs observées.

Pour tous les paramètres qui ne comptabilisent pas au moins 10 lots de production sur les 3 dernières années ou qui comptabilisent moins de 5 modalités, aucune analyse de capabilité n'est réalisable, les résultats n'étant pas représentatifs.

Tous les rapports de capabilité de chacun des produits sont à réaliser au plus tard le 31 mars de l'année en cours.

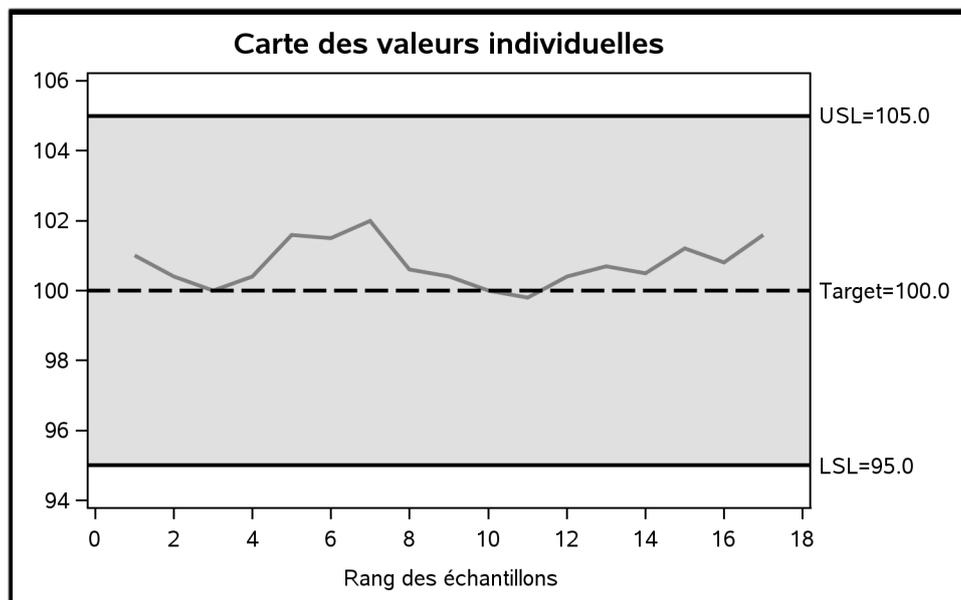


Figure 16. Représentation graphique des valeurs individuelles de capabilité

Spécifications	[95.0 ; 105.0]
Cp	2.63
Cpk	2.23
OOS Observés (%)	0.00
OOS Estimés (%)	<0.01
<i>Capabilité du procédé = Très bonne (Cpk≥2.00)</i>	

Figure 17. Mise en forme des résultats selon le logiciel Capver

Interprétation des résultats :

Deux paramètres sont pris en compte, il s'agit des indices de capabilité : le Cp et le Cpk. Le Cp donne une information uniquement sur la capabilité du procédé, tandis que le Cpk va donner une information sur le décentrage du procédé en plus de la capabilité. Le facteur k représente donc le facteur de décentrage qui doit être pris en compte lorsque la distribution est décentrée. Cela signifie qu'il y a un écart entre la moyenne observée réellement et la moyenne cible que l'on avait prévue ; le facteur k traduisant la différence entre ces deux moyennes.

Si la dispersion est parfaitement centrée, proche de la valeur cible, alors le Cpk sera égal au Cp, la valeur de k sera égale à zéro. A l'inverse si la distribution n'est pas centrée par rapport aux limites de tolérance, alors la valeur du Cpk sera inférieure, et celle-ci sera d'autant plus faible que le facteur de décentrage sera élevé.

$$C_{pk} = \frac{\text{Distance entre la moyenne observée et la tolérance la plus proche}}{\text{Demi dispersion du processus}}$$

$$C_{pk} = \min \left[\frac{T_s - \bar{x}}{3s}; \frac{\bar{x} - T_i}{3s}; \right]$$

Plus le décentrage sera important, plus il y aura de risques de retrouver des valeurs en dehors de l'intervalle de tolérance.

On estime qu'un décentrage est acceptable jusqu'à une valeur égale à 1.5 fois l'écart type, ce qui correspond à un taux de défauts admis de 3.4 par million.

Interprétation :

- $C_{pk} < 1.00$: la capacité est non acceptable
 - ✓ Si le $C_p < 1.00$: Variabilité trop importante par rapport aux spécifications
 - ✓ Si $C_p \geq 1$: Variabilité correcte mais fort décentrage
- $1.00 < C_{pk} < 1.33$: capacité acceptable
- $1.33 < C_{pk} < 2.00$: bonne capacité
- $2.00 \leq C_{pk}$: Très bonne capacité

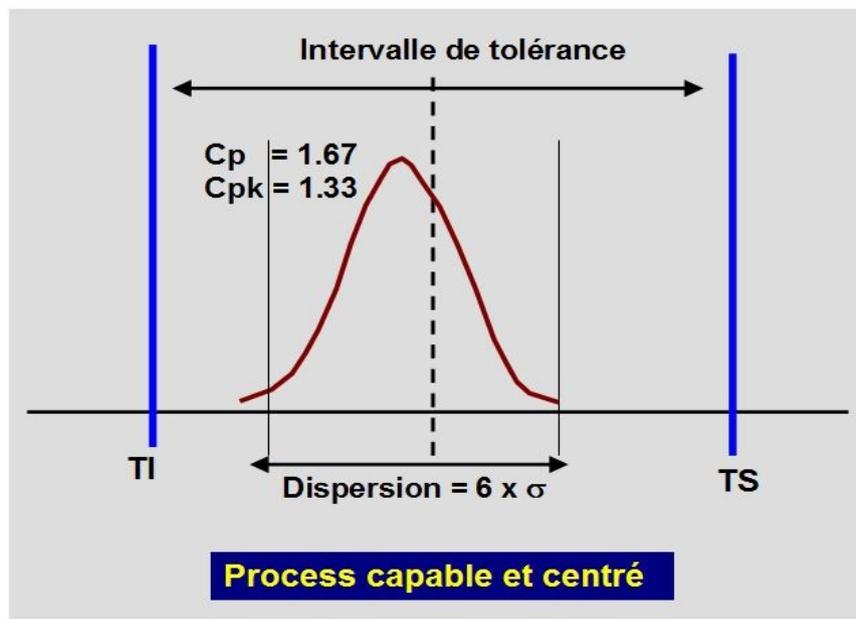


Figure 19. Illustration graphique d'un process capable et centré

Section 6) Revue des résultats des analyses de tendance

Cette partie reprend la synthèse des analyses de tendances effectuées sur les produits concernés. Selon les produits, on y retrouve les résultats de contrôle de l'eau, la charge en endotoxines, la biocharge, la stérilité, et les contrôles sur l'environnement. Les résultats sont comparés à ceux de l'année précédente afin d'en dégager d'éventuelles tendances et s'assurer du maintien de la qualité de la production.

Section 7) Revue des résultats des études de stabilité

Cette partie présente les résultats des études de stabilité réalisées sur la période de la revue, mais elle reprend également les études de stabilité en cours ayant démarrées dans l'année concernée.

Ces études de stabilité permettent de s'assurer que la stabilité de tous les produits est bien identique à celle des lots de référence et qu'ils sont exempts de toutes impuretés significatives.

Elles permettent également de vérifier qu'il n'y a pas de baisse d'activité du principe actif jusqu'à sa date de péremption.

Les études de stabilité sont indispensables ; elles permettent de prouver que l'on est capable de produire à l'identique ; c'est-à-dire à reproduire un médicament en conservant les mêmes propriétés physiques, chimiques, microbiologiques et biopharmaceutique définies par les spécifications et ce sur une période donnée.

Les paramètres à évaluer sont les suivants :

- L'apparence du produit : couleur, forme
- Les propriétés physiques : uniformité de masse, dureté
- La teneur en principe actif par rapport à sa teneur initiale
- La valeur de pH
- La vitesse de dissolution
- La teneur en eau

Tous ces paramètres sont évalués sur trois lots différents sous certaines conditions de stockage (température de stockage, luminosité et humidité relative définies) et à plusieurs intervalles de temps (3 mois/ 6mois/ 1an).

Section 8) Revue des demandes de changement

Une demande de changement ou « change control » (CR) se définit comme toute procédure écrite faisant la demande d'une modification susceptible d'influencer la qualité du produit ou d'en changer les caractéristiques d'emploi ; cela peut concerner un composant d'un produit comme une méthode de travail, un processus, ou encore le matériel utilisé en production.

Sur un site pharmaceutique, les demandes de changement sont inévitables et nécessaires afin de suivre les progrès techniques et scientifiques. Elles permettent de développer de nouvelles méthodes plus productives, moins coûteuses et d'améliorer continuellement la qualité de la production pharmaceutique et son fonctionnement.

La revue des demandes de changements (CR) reprend tous les CR suivis sur la période de la revue en distinguant ceux ayant un impact réglementaire ainsi que tous les CR ayant été clôturés sur la période de la revue. Elle reprend également toutes les demandes de changement en cours sur l'année concernée.

Section 9) Revue des statuts de qualification / validation

Les qualifications/validations de méthodes démontrent que la mise en œuvre ou l'application de tout processus permettent d'atteindre les résultats attendus. La revue des statuts de qualification/validation réalise le bilan concernant la qualification des équipements, des utilités, locaux et l'état validé du procédé, et des méthodes de contrôle ou nettoyage des équipements permettant de connaître le niveau de confiance que l'on peut avoir dans les différents équipements et utilités.

Tous les équipements sont classés selon leur statut (validé, en cours de validation) figurant dans le Plan de Validation Site (PDVS) ; il est précisé pour chacun le numéro de rapport, le nom de l'équipement ou utilité et sa période de couverture.

Section 10) Revue des variations d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et des engagements pris auprès des Autorités

Les variations d'autorisations de mise sur le marché correspondent à des modifications apportées au dossier initial d'autorisation de mise sur le marché qui sont classées en différentes catégories (IA et IB d'ordre mineur, II d'ordre majeur) selon l'ampleur des répercussions qu'elles auront sur la qualité, l'efficacité ou la sécurité du médicament concerné.

Il est établi dans cette partie la liste des variations significatives par type et approuvées par les autorités sur la période de la revue pour le produit fini concerné, la liste des nouveaux enregistrements selon le pays concerné, et on y retrouve également les engagements réglementaires en cours.

Section 11) Revue des retours, réclamations et rappels

Une réclamation est perçue comme le retour d'une insatisfaction exprimée par un client à l'encontre d'un produit ou service.

Le traitement des réclamations est un outil de veille stratégique indispensable qui permet de détecter les dysfonctionnements et de mettre en place des mesures adaptées afin d'éviter que ceux-ci ne se reproduisent.

La rapidité et l'efficacité du traitement des réclamations joue également un rôle important dans l'optique d'amélioration continue du système qualité des entreprises et contribue à véhiculer une image positive de l'entreprise, orientée vers la satisfaction des clients.

Dans le cas où un défaut signalé sur un produit est susceptible d'affecter la sécurité du consommateur, les autorités sont amenées à effectuer un rappel de lot, consistant à retirer le ou les lots incriminés du réseau de distribution de façon temporaire ou définitive.

Une investigation est menée sur les lots rappelés et selon la gravité de l'anomalie en cause, les autorités peuvent se retrouver dans l'obligation de stopper la commercialisation d'une ou plusieurs formulations du produit incriminé.

La revue fait le bilan de toutes les réclamations ayant été clôturées et précise si un rappel de lot a été effectué sur la période de la revue ; elles sont classées par motif et par année de production en opposant les chiffres de l'année précédente. Il est précisé également la première cause de réclamations sur l'année concernée ainsi que le pays qui en émet le plus.

Si des réclamations critiques ont été émises sur la période de la revue, celles-ci sont mentionnées dans la revue et explicitées. Il est également précisé si ces réclamations font l'objet de récurrence.

La revue permet ainsi de dissocier les réclamations les moins critiques de celles à plus haut risque risquant d'amener à des rappels de lots et dont le suivi des plans d'actions s'avère indispensable.

Section 12) Revue des données de pharmacovigilance

Les effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments n'étant pas toujours détectés au cours des études cliniques du fait de leur rareté, un système de pharmacovigilance est mis

en place pour surveiller les médicaments après leur mise sur le marché afin d'enregistrer et évaluer tous les cas d'effets indésirables recensés.

Cette partie recense les cas de pharmacovigilances sur la période de la revue.

Pour chaque produit, un rapport de pharmacovigilance est réalisé avec les cas de pharmacovigilance rapportés durant l'année de revue et le taux d'incidence (nombre de cas/100 000 doses vendues). Il est précisé également le nombre de cas pour manque d'efficacité rapporté suite à l'utilisation du produit concerné.

Toutes ces données sont comparées à celles des années précédentes pour distinguer une éventuelle tendance.

La pharmacovigilance évalue la bonne tolérance du produit en comparant les effets déclarés avec les effets secondaires connus des produits concernés.

Lorsqu'un grand nombre de cas est rapporté dans seulement certains pays, cela est également mentionné dans la revue.

Section 13) : Revue des contrats de sous-traitance

Les laboratoires pharmaceutiques tendent de plus en plus à externaliser leurs activités de production en les confiant à des structures indépendantes plus flexibles et réactives.

L'organisme sous-traitant est alors chargé d'effectuer tout ou seulement une partie de la fabrication pour le compte d'un laboratoire pharmaceutique mentionné comme le « donneur d'ordre ».

Au sein de la revue, en fonction de la gamme de produits, la liste des sous-traitants et prestataires de service est présentée avec la date du dernier audit réalisé et la référence du contrat qualité.

Section 14) : Revue des actions identifiées lors de la précédente revue

Cette section fait le bilan des actions qui ont été mises en évidence au cours de la précédente revue afin de faire le point au niveau de leur état d'avancement.

Il s'agit souvent de la mise en place de CAPA suite à des problèmes décelés au cours de la préparation de la revue.

Section 15) : Bilan des actions identifiées dans la présente revue

Il s'agit cette fois de lister les problèmes identifiés au cours de la revue et de proposer des actions correctives à mettre en place sous un certain délai.

Elle a pour but d'identifier les faits marquants et problèmes récurrents.

Les actions identifiées dans cette partie sont reprises sur la revue de l'année suivante pour s'assurer de leur mise en place.

Section 16) : Conclusion

La partie conclusion dresse le bilan de la revue en définissant le degré de maîtrise du produit concerné et en re précisant les faits qui ont été marquants au cours de la revue.

Section 17) Annexe

Les annexes intégrées à la fin de la revue reprennent en détail les parties non explicitées dans la revue sous forme de tableaux. Elles permettent en cas de nécessité d'avoir plus de détails sans noyer la revue sous une multitude de données.

c. La fréquence des revues annuelles qualité

Comme leur nom l'indique, les RAQP sont élaborées une fois par an pour chacun des produits de l'entreprise ; chaque dossier est rédigé en début d'année pour l'année qui précède afin de faire le point sur l'année écoulée. L'établissement des revues doit être organisé de sorte que la fréquence annuelle des revues lui permette de collecter suffisamment de données exploitables et représentatives du produit.

La période de présentation des revues se déroule également en début d'année une fois chaque revue finalisée. C'est le moment idéal pour faire le point avec l'ensemble des acteurs ayant pris part à la construction de la revue afin de dégager ensemble les tendances et réfléchir aux points qu'il faudra développer afin d'améliorer la revue suivante.

d. Les modalités de vérification et d'approbation

Une fois rédigée, la revue passe par un circuit de vérification/approbation afin de pouvoir être diffusée au sein de l'entreprise.

La première étape consiste en une vérification technique du bon respect des exigences effectuée par un « expert » dans le domaine concerné. Le dossier fait ensuite l'objet d'une étape de validation par un « approbateur ». Il s'agit de vérifier la véracité du contenu de la revue afin de valider sa cohérence et donner son approbation. Ce n'est qu'une fois approuvé que le dossier est officiellement autorisé à être diffusé en version papier puis électronique et ce dans un délai défini à compter de la date d'approbation. A la fin de chaque étape, avant approbation, les responsables sont susceptibles d'apporter des corrections et de proposer des modifications en cas de désaccord.

La diffusion du document à l'ensemble de l'équipe signe alors le début de sa mise en application. La personne responsable de la diffusion doit s'assurer que le dossier est bien lu et compris par l'ensemble des collaborateurs. Il est demandé à chaque membre de l'équipe de remplir et signer un formulaire spécifique rattaché à une procédure de « prise de connaissance d'un document qualité » attestant de l'adhésion de chacun.

Le dossier est ensuite archivé sous format papier ou informatique afin de conserver une traçabilité.

Le respect de ce circuit est indispensable pour des questions de traçabilité et il permet ainsi d'apporter la preuve de l'engagement des acteurs concernés dans la démarche qualité.

e. Points forts et difficultés rencontrées lors de l'élaboration d'une revue qualité produit

Avantages :

- Incite à davantage d'échanges et de communication entre les différents services pour une meilleure connaissance des process et des produits
- Apporte une vision globale du bon fonctionnement de l'entreprise en faisant un état des lieux de toutes les activités qui permet de refléter le niveau de qualité de la production
- Met en évidence les points faibles et par la mise en place d'actions préventives /correctives, limite les couts

- Permet d'accroître la maîtrise des process et la performance de l'entreprise.

Inconvénients ou limites :

- Un volume important de données à récupérer sur de nombreuses bases de données appartenant à de multiples services
- La difficulté du tri de ces données causée par le manque de standardisation des bases de données faisant perdre un temps considérable lors des extractions
- Le temps consacré au traitement de ces données de par leur hétérogénéité et le manque d'informations des services concernés
- Le risque de perte de données

f. Conclusion

Finalité de la revue :

La RAQP est un véritable outil de gestion de la qualité qui s'avère être un élément indispensable au sein d'une entreprise pharmaceutique afin de permettre une évaluation annuelle de son niveau d'efficacité et de performance, et donc de la qualité de sa production.

Elle permet à chaque secteur de s'assurer de la maîtrise et de la répétabilité de ses procédés et de démontrer ainsi que leur variabilité est sous contrôle. Par la mise en évidence des défaillances du système, elle permet d'identifier les points à améliorer afin de limiter au maximum les dérives et permettre un gain de temps et d'argent.

Lors d'inspections et d'audits, la RAQP est également l'un des documents de base sur lequel s'appuient les autorités pour mener à bien leur évaluation.

En somme la RAQP est un véritable outil d'amélioration continue, partagé au quotidien, permettant à l'ensemble des processus d'être amélioré. Sa maîtrise apparaît aujourd'hui indispensable afin qu'elle ne soit plus perçue comme une contrainte et comme un simple rapport aux yeux des collaborateurs mais comme une source d'optimisation de la performance profitant à l'ensemble des départements de l'entreprise.

Bibliographie

- [1]. **VERNAECKT – GRACIA M.** « La revue qualité produit : un outil partagé pour l'amélioration continue des produits ». STP PHARMA PRATIQUES - Sciences et techniques pharmaceutiques. Volume 22 – n°4 – Juillet-Août 2012, p. 236 – 239.
- [2]. **ROUVET E.** « La revue qualité produit : comment passer de la contrainte au besoin ? ». STP PHARMA PRATIQUES – Sciences et techniques pharmaceutiques. Volume 20 – n°2 – Mars – Avril 2010, p. 99-106.
- [3]. **European Commission.** Volume 4 - Lignes directrices sur les BPF « Good manufacturing practice for human and veterinary use ». [15 Août 2018].
https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en
- [4]. **Performance Zoom.** « ZOOM sur les systèmes de mesure de la performance des entreprises », 2005. [15 Août 2018].
<http://performancezoom.com>
- [5]. **CIRERO J. Qualiblog – Le blog du manager QSE.** « Blog d'actualité et d'information dédié au management de l'amélioration » 2010. - La méthode QQQCCP. [20 Août 2018].
<https://www.qualiblog.fr/outils-et-methodes/methode-qqqccp-outil-analyse-simple-et-performant/>
- [6]. **EMA.** European Medicines Agency – Science Medicines Health. [21 Août 2018].
https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/ema_fr
- [7]. **ANSM.** « Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé ». Missions centrales de l'ANSM. [21 Août 2018].
[https://ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/\(offset\)/0](https://ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/(offset)/0)
- [8]. **FDA - « Food and Drug Administration ».** Guidance for Industry. – 21 CFR PART 211.180. [21 Août 2018].
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=211.180>
- [9]. **ICH : Site officiel. ICH Q7A.** - 1.2.5. Ligne directrice servant de guide pour les bonnes pratiques de fabrication concernant des principes pharmaceutiques actifs. [23 Août 2018].
https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q7/Step4/Q7_Guideline.pdf
- [10]. **BPF.** « Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments à usage humain » guide officiel des BPF d'après le site de l'ANSM. [23 Août 2018].
https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/1b1e04e0a897f91e98f4c0271e1145b1.pdf
- [11]. **DGE « direction générale des entreprises » - Portail de l'industrie site archivé.** [25 Août 2018]. www.archives.entreprises.gouv.fr

[12]. **Certification Qse** - « Blog et actualité qualité ». Définition risque qualité selon l'ISO 9001. [Citation : 25 Août 2018].

<https://www.certification-qse.com/definition-risque-qualite-qualite-iso-9001/>

[13]. **GIRAULTS P., HARRIBEY L. Association France Qualité Performance** - « Portail officiel de la qualité et de la performance en France ». Méthodes et outils qualité. [25 Août 2018].

<http://www.qualiteperformance.org/comprendre-la-qualite/methodes-et-outils-pour-pratiquer-la-qualite/methodes-et-outils-introduction>

[14]. **GRANGER L. Manager go** - « les meilleures pratiques du management & de l'entrepreneuriat » - Utilité d'un plan d'action. [25 Août 2018].

<https://www.manager-go.com/gestion-de-projet/dossiers-methodes/batir-un-plan-daction>

[15]. **BINDI C. Axess qualité** - « Cabinet conseil en management QSE ». Les outils de la qualité. [25 Août 2018].

<http://www.axess-qualite.fr/outils-qualite.html>

[16]. **BONNABRY P.** « Qualité et gestion des risques ». [Document PDF] 13 Juillet 2009.

[17]. « **La démarche qualité dans les services à la personne** » - Agence Nationale Services à la personne. Guide pratique 2012 élaboré par l'ANSP et le cabinet EQR conseil. [Document PDF].

https://www.entreprises.gouv.fr/files/files/directions_services/services-a-la-personne/qualite/guide_demarche_qualite.pdf

[18]. **BOUSSAC N. Présentation outil Capver** – « Application permettant le calcul des indices de capabilité » [Document PDF], 2017.

[19]. **EDMQ Conseil de l'Europe.** – Harmonisation internationale « Conseil internationale d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement de produits pharmaceutiques à usage humain ». [25 Août 2018].

<https://www.edqm.eu/fr/Harmonisation-pharmacopee-europeenne-614.html>

[20]. **Ordre National des Pharmaciens.** Pharmacien responsable - rôles et attributions. [Document PDF]. Novembre 2010.

SERMENT DE GALIEN

~

« En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

- d'Honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art 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.

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

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

~