



**HAL**  
open science

# La gestion qualité des matières premières à usage pharmaceutique sur un site de production

Anne-Claire Girre

► **To cite this version:**

Anne-Claire Girre. La gestion qualité des matières premières à usage pharmaceutique sur un site de production. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03213111

**HAL Id: dumas-03213111**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03213111v1>**

Submitted on 30 Apr 2021

**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.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE PHARMACIE

Année : 2020

N°

THÈSE D'EXERCICE pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 24/11/2020

par **Anne-Claire GIRRE**

# LA GESTION QUALITE DES MATIERES PREMIERES A USAGE PHARMACEUTIQUE SUR UN SITE DE PRODUCTION

Directeur de thèse : **Eric BEYSSAC**

Jury :

Président :

**Eric BEYSSAC**

Professeur, UFR Pharmacie (Clermont-Ferrand)

Membres :

**Anne-Monique SIMONIN**

Pharmacien Responsable, Laboratoire EDEC (Saint-Amant-Tallende)

**Maureen MAYENC**

Responsable Assurance Qualité, Ceva Santé Animale (Libourne)

**Ghislain GARRAIT**

Maître de conférences, UFR Pharmacie (Clermont-Ferrand)

**Florence VINCENT**

Directeur Audit, Qualité, Contrôle Interne et Gestion des Risques,  
Michelin (Clermont-Ferrand)



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE PHARMACIE

Année : 2020

N°

THÈSE D'EXERCICE pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 24/11/2020  
par **Anne-Claire GIRRE**

# LA GESTION QUALITE DES MATIERES PREMIERES A USAGE PHARMACEUTIQUE SUR UN SITE DE PRODUCTION

Directeur de thèse : **Eric BEYSSAC**

Jury :

Président :

**Eric BEYSSAC**                      Professeur, UFR Pharmacie (Clermont-Ferrand)

Membres :

**Anne-Monique SIMONIN**      Pharmacien Responsable, Laboratoire EDEC (Saint-Amant-Tallende)

**Maureen MAYENC**              Responsable Assurance Qualité, Ceva Santé Animale (Libourne)

**Ghislain GARRAIT**              Maître de conférences, UFR Pharmacie (Clermont-Ferrand)

**Florence VINCENT**              Directeur Audit, Qualité, Contrôle Interne et Gestion des Risques,  
Michelin (Clermont-Ferrand)



## REMERCIEMENTS

Je souhaite remercier toutes les personnes qui m'ont aidée, directement ou non, lors de la rédaction de ce travail, qui vient clôturer six années d'études pharmaceutiques :

### **Les membres du jury :**

M. Eric BEYSSAC, Directeur de thèse et Président du jury, pour vos conseils dans mon parcours professionnel, pour votre encadrement durant la rédaction de cette thèse ainsi que pour me faire l'honneur de présider cette soutenance.

Mme. Maureen MAYENC, Responsable Assurance Qualité à Ceva Santé Animale, pour m'avoir permis d'effectuer mon alternance en Assurance Qualité Opérationnelle à tes côtés et pour avoir partagé ton expertise tout au long de cette année.

Mme. Florence VINCENT, Directeur Audit, Qualité, Contrôle Interne et Gestion des Risques, M. Ghislain GARRAIT, Maître de conférences et Mme. Anne-Monique SIMONIN, Pharmacien Responsable, pour l'intérêt que vous avez porté à mon projet et pour avoir accepté de juger ce travail.

### **Les professionnels :**

L'ensemble des personnes de chez Ceva Santé Animale pour votre aide et votre implication dans mes missions. Je remercie tout particulièrement l'équipe Assurance Qualité Vaccins, Marion, Alexis, Bertrand et Isabelle, pour leur accueil chaleureux et leur esprit d'équipe. C'est aussi grâce à eux que j'ai pris autant de plaisir durant cette année d'alternance.

L'ensemble des enseignants de la Faculté de Pharmacie de Clermont-Ferrand et du Master 2 RMQIS de l'Université de Bordeaux, pour toutes les connaissances qu'ils ont pu m'apporter durant ces six années ainsi que pour avoir contribué ma formation de Pharmacienne.

**Ma famille :**

Mes parents, Antoine et Marie-Noëlle, pour votre amour et pour avoir le plus participé à ce que je devienne celle que je suis aujourd'hui. Vous avez permis à vos deux enfants de réaliser les études de leur choix, en leur transmettant votre détermination et le goût du travail bien fait.

Mon frère, Paul, pour la complicité et les rires partagés depuis presque vingt ans. Reste ce jeune homme rieur, curieux et passionné que tu es.

Mon amour, Valentin, pour ton indéfectible soutien et ta présence continue à mes côtés. Tu es toujours là pour me faire rire et je sais désormais que quoi que je fasse, c'est toujours mieux quand tu le fais avec moi. Je t'aime.

**Mes amis :**

Mes amis, ma famille de cœur, Mathilde, Estelle, Léa, Etienne, Alexandre, Joanne et tous les autres, pour avoir tout partagé : les fous rires, les pleurs, les joies et les doutes. Il y a maintenant tant de souvenirs qui nous unissent. J'espère être une amie à la hauteur du bonheur que chacun d'entre vous amène dans ma vie depuis des années.

Mes femmes d'esprit bordelaises, Yoo Rim, Delphine, Lucile, Léa, Richina, Claudine, Kamelya, Floriane et Clémence, avec qui j'ai tant partagé durant cette année inoubliable de Master. Je ne pensais pas autant me lier à des personnes en un an, j'espère qu'on pourra se retrouver bientôt !

# TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	9
<b>PARTIE I : GESTION DE LA QUALITE DANS LES INDUSTRIES DE SANTE .....</b>	<b>11</b>
I.    PRESENTATION DE LA QUALITE.....	11
A. <i>Définition</i> .....	11
B. <i>Historique</i> .....	11
II.   QUALITE PHARMACEUTIQUE .....	14
A. <i>Organisation</i> .....	14
1.    Contrôle Qualité .....	14
2.    Assurance Qualité.....	15
3.    Système de Management de la Qualité (SMQ) .....	15
B. <i>Réglementation</i> .....	17
1.    Code de la Santé Publique (CSP).....	17
2.    Bonnes Pratiques de Fabrication .....	17
3.    Lignes directrices ICH .....	19
4.    Norme ISO 9001 .....	20
<b>PARTIE II : MATIERES PREMIERES A USAGE PHARMACEUTIQUE .....</b>	<b>21</b>
I.    DEFINITIONS .....	21
A. <i>MPUP</i> .....	21
B. <i>Substance active et excipient</i> .....	21
C. <i>Usage pharmaceutique</i> .....	21
II.   CADRE REGLEMENTAIRE .....	22
A. <i>Autorité de tutelle</i> .....	22
B. <i>Référentiels</i> .....	22
III.  UTILISATION EN PRODUCTION .....	23
A. <i>Reconditionnement</i> .....	23
B. <i>Fabrication</i> .....	23
1.    Logistique amont.....	25
2.    Stockage sur le site de production.....	26
3.    Contrôle analytique.....	26
4.    Libération.....	26
5.    Mise en œuvre .....	27



<b>PARTIE III : APPLICATION DE LA GESTION QUALITE DES MATIERES PREMIERES CHEZ CEVA SANTE ANIMALE..</b>	<b>28</b>
I. CEVA SANTE ANIMALE .....	28
A. <i>Groupe</i> .....	28
B. <i>Site industriel de Libourne</i> .....	29
II. SYSTEME QUALITE AUTOUR DES MPUP .....	30
A. <i>Gestion des déviations</i> .....	30
1. Contexte .....	30
2. Investigation .....	31
3. Plan d'action et clôture .....	33
B. <i>Auto-inspections</i> .....	34
1. Contexte .....	34
2. Audit interne et rapport .....	35
3. Suivi des écarts .....	36
III. PROJETS D'AMELIORATION CONTINUE .....	37
A. <i>Revue Annuelle Qualité Produit (RAQP)</i> .....	37
1. Contexte .....	37
2. Rédaction de la trame .....	38
3. Rédaction des RAQP .....	38
4. Impact des revues .....	39
B. <i>Suivi en stabilité</i> .....	40
1. Contexte .....	40
2. Amélioration du suivi .....	40
3. Poursuite du projet.....	42
C. <i>Mise en place d'un suivi du temps hors-froid (TOR)</i> .....	43
1. Contexte .....	43
2. Mise en place d'un formulaire de suivi .....	43
3. Poursuite du projet.....	45
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>46</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>48</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>50</b>
<b>SERMENT DE GALIEN .....</b>	<b>55</b>

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Roue de Deming ou « méthode PDCA »

Figure 2 : Diagramme d'Ishikawa

Figure 3 : Cartographie du CQ

Figure 4 : Complémentarité des pôles qualité

Figure 5 : Cartographie générale du flux des MPUP

Figure 6 : INCOTERMS version 2020

Figure 7 : Fonctionnement de la méthode des « 5 Pourquoi »

## LISTE DES ABREVIATIONS

AFNOR : Association Française de Normalisation

AQ : Assurance Qualité

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et autres produits de santé

BPD : Bonnes Pratiques de Distribution

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CAPA : Corrective Actions and Preventive Actions

CQ : Contrôle Qualité

CSP : Code de la Santé Publique

CTD : *Common Technical Document*

ICH : *International Conference on Harmonization (of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use)*

IPA : Ingrédient Pharmaceutique Actif

ISO : *International Organization for Standardization*

JAT : Juste-A-Temps

MP : Matière Première

MPUP : Matière Première à Usage Pharmaceutique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OOT : *Out Of Trend*

Ph. E. : Pharmacopée Européenne

RAQP : Revue Annuelle Qualité Produit

SMQ : Système de Management de la Qualité

## INTRODUCTION

Depuis de nombreuses années maintenant, le secteur de l'industrie pharmaceutique est un marché mondialisé. D'une fabrication locale de l'ensemble des matières rentrant dans la composition d'un médicament, nous sommes passés à une dispersion planétaire des chaînes de production amont. L'augmentation du nombre d'acteurs internationaux dans l'approvisionnement en matières premières nécessaires à la production d'un médicament s'inscrit dans ce phénomène de globalisation.

Le pharmacien industriel doit être garant de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du médicament qui sera délivré au patient. Ces problématiques reposent notamment sur la maîtrise de la qualité dès la chaîne d'approvisionnement des matières premières auprès des fournisseurs jusqu'au suivi après la commercialisation. Les matières premières et les articles de conditionnement sont le point de départ de tout médicament ; leur qualité conditionne donc celle du médicament final administré au patient. Dans ce contexte, l'assurance de la qualité des fournisseurs et de leurs produits est indispensable. L'industrie doit ensuite s'assurer de la maîtrise des risques pour les matières, depuis leur transport jusqu'à leur mise en œuvre. Chacun des différents acteurs interagissant avec les matières est donc sensibilisé sur l'importance de son rôle au sein de ce processus, du magasinier réalisant la réception, à l'opérateur de production manipulant la matière lors de son utilisation, en passant par le personnel du laboratoire contrôlant la qualité de celle-ci. Le rôle de l'Assurance Qualité (AQ) au sein de tout ce procédé est d'organiser et de suivre la documentation et les actions nécessaires pour libérer un médicament de qualité.

L'objectif de cette thèse est de présenter le système qualité encadrant le processus de gestion des matières premières à usage pharmaceutique (MPUP) une fois arrivées sur un site de production. Ce travail a donc aussi pour but de décrire les méthodes et les outils utilisés pour inscrire ce procédé dans une démarche d'amélioration continue.

Au cours de mon année d'alternance chez Ceva Santé Animale à Libourne, j'ai travaillé quotidiennement sur la surveillance de la qualité des MPUP, notamment à travers le traitement des déviations, l'investigation de celles-ci et la mise en place d'actions correctives et préventives (CAPA), mais aussi à travers la direction d'audits mensuels au magasin, où sont donc stockés les MP. En parallèle de ce travail de routine, des projets de plus long terme m'ont été confiés tels que la rédaction de revues annuelles qualité produit (RAQP) des MP reconditionnées et la mise en place d'un suivi en stabilité pour les matières subissant une transformation.

L'exposé qui suit est divisé en deux parties. La première, bibliographique, sera axée sur la présentation de la gestion de la qualité pharmaceutique en milieu industriel. Je développerai donc les exigences applicables, les objectifs ainsi que les outils méthodologiques associés. La seconde partie, expérimentale, sera basée sur la description de la gestion des MPUP sur un site de production en m'appuyant sur les missions et les projets qui m'ont été confiés au cours de mon alternance.

# PARTIE I : GESTION DE LA QUALITE DANS LES INDUSTRIES DE SANTE

## I. Présentation de la qualité

### A. Définition

Le Larousse donne différentes définitions pour le mot « qualité », parmi lesquelles on trouve la suivante : « Ensemble des caractères, des propriétés qui font que quelque chose correspond bien ou mal à sa nature, à ce qu'on en attend » (1). La qualité se définit donc à travers la conformité d'un produit ou d'un service par rapport à une attente.

Dans le cadre du secteur industriel pharmaceutique, cela va se traduire par le respect de spécifications préalablement établies (Pharmacopée Européenne (Ph. E.), Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), lignes directrices qualité de l'International Conference on Harmonization (ICH), spécifications internes, etc.). Ces spécifications sont basées sur des exigences réglementaires (par exemple des textes de loi) et des exigences clients (par exemple un cahier des charges). L'objectif de la qualité est la sécurité du patient, qui est le client final du procédé de fabrication d'un médicament.

### B. Historique

La qualité est un concept né aux États-Unis lors de l'émergence du Taylorisme et de l'organisation scientifique du travail, qui repose sur la parcellisation des tâches dans un objectif de productivité. Elle est notamment retrouvée à travers la mise en place de contremaîtres qui contrôlent la qualité à chaque poste de travail. Jusqu'à la Seconde Guerre Mondiale, la notion de qualité va prendre de plus en plus de place au sein des usines avec la mise en place d'inspecteurs qualité spécialisés, sa séparation par rapport à la production, l'introduction du contrôle statistique par le mathématicien Walter A. Shewhart, etc. Néanmoins, à l'époque, la place de l'homme est complètement négligée et il n'y a pas de démarche d'amélioration sur le long terme.

A partir des années 1940 va naître un courant d'élargissement de la qualité au-delà du simple contrôle de conformité pour se tourner vers une maîtrise plus globale. Ce courant est promu notamment par Armand Villin Feigenbaum, Joseph Juran et W. Edwards Deming. Ces derniers tentent, avec l'aide de Walter A. Shewhart, de faire comprendre l'importance de l'humain et du management dans une démarche de développement de la productivité et de la qualité. L'objectif n'est alors pas atteint puisque les dirigeants américains ne s'impliquent pas. En effet, après la guerre, la demande est supérieure à l'offre et les industries américaines délaissent ainsi la qualité pour se tourner vers la production de masse.

Paradoxalement, c'est à cette époque que le Japon s'intéresse de plus en plus aux problématiques de qualité. En 1947, W. Edwards Deming est envoyé au Japon, où il est invité à donner des cours et des conférences sur ses théories sur le management. En juillet 1950, il organise une conférence historique au cours de laquelle il présentera ses quatorze principes d'amélioration de la qualité à de nombreux dirigeants du Keidanren (fédération patronale japonaise). Il y présentera aussi la célèbre « roue de Deming », issue d'une méthode de Walter A. Shewhart. L'industrie japonaise adopte ainsi les théories de Deming et, dix ans plus tard, les produits japonais déferlent sur le marché américain. Le public ne s'y trompe pas : ils sont de meilleure qualité et moins chers.

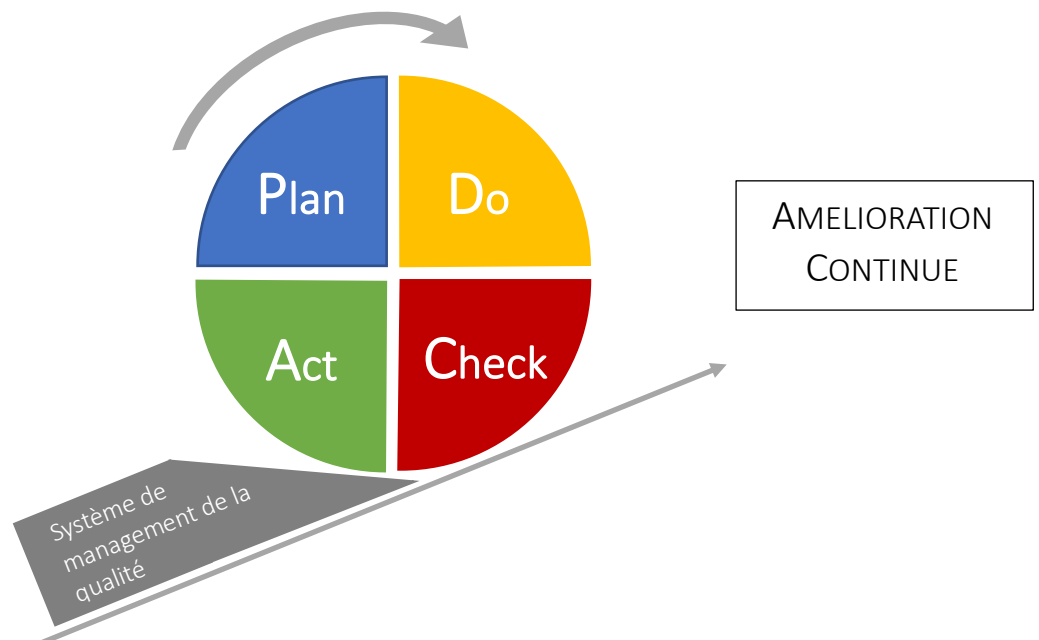


Figure 1 : Roue de Deming ou « méthode PDCA »

En 1948, Kaoru Ishikawa rencontre William E. Deming, Joseph Juran et Armand Vallin Feigenbaum, dont il promeut ensuite les théories auprès de l'industrie nippone. En 1956, cet ingénieur chimiste est nommé directeur de l'Union Japonaise des Scientifiques et Ingénieurs (JUSE) et lance des cours de qualité diffusés le matin à la radio. En 1962, il lance le mouvement des « Cercles de Maitrise de la Qualité » au Japon qui seront ensuite exportés aux États-Unis, et en France par la suite. C'est d'ailleurs au sein de ceux-ci que l'ingénieur va inventer le fameux « diagramme d'Ishikawa » (voir Figure 2), qui est encore utilisé quotidiennement et dans le monde entier.

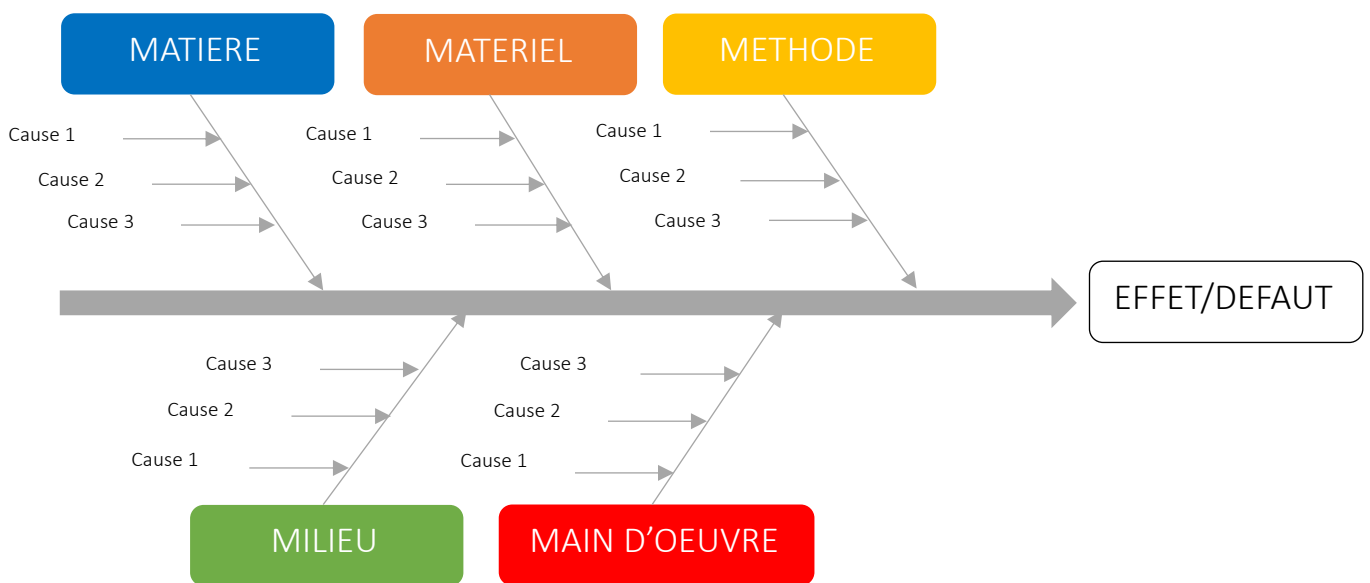


Figure 2 : Diagramme d'Ishikawa

C'est aussi dans ces années que se développe le concept de qualité totale, avec une recherche du « zéro défaut ». Taiichi Ōno, autre ingénieur japonais, a beaucoup participé à ce mouvement en créant le Toyotisme qui repose notamment sur les méthodes des cinq zéros (zéro délai, zéro stock, zéro papier, zéro défaut, zéro panne), du juste-à-temps (JAT) et du kanban.

La démarche assurance qualité s'est ensuite exportée en Occident dans les années 1990 puis a gagné en ampleur grâce au lancement de la série des normes internationales d'assurance qualité ISO 9000 qui viennent harmoniser et compléter les normes nationales et Européennes préexistantes. Ces dernières viennent notamment souligner l'importance du leadership et de l'implication de la direction, qui sont aujourd'hui incontournables dans les systèmes qualité actuels.



## II. Qualité pharmaceutique

### A. Organisation

L'industrie pharmaceutique fait partie des secteurs où le niveau de qualité exigé est le plus élevé. En effet, le médicament est un produit avec un statut particulier parce qu'il a trait au secteur de la santé. Le patient doit toujours être placé au cœur du système qualité. Dans une industrie pharmaceutique, le pôle qualité est divisé entre deux services très importants et complémentaires : l'Assurance Qualité et le Contrôle Qualité (CQ).

#### 1. Contrôle Qualité

Comme son nom l'indique, le CQ regroupe toutes les activités de contrôle de la qualité, c'est-à-dire l'échantillonnage, l'analyse, le suivi des stabilités, l'établissement de spécifications et de méthodes analytiques, etc. Le chapitre 6 des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) lui est consacré et le processus CQ peut être représenté macroscopiquement comme suit :



Figure 3 : Cartographie du CQ

Le CQ est un processus informatif qui est support à la fabrication. En effet, il génère des données qui permettent de statuer sur la libération d'un lot. L'objectif du CQ est donc de détecter la non-qualité : il s'agit du premier niveau d'évaluation de la qualité. Il est très important puisqu'il permet de diminuer les coûts liés à la non-qualité externe, détectée chez le client. Les contrôles peuvent être effectués au début, au milieu et à la fin d'un procédé mais la tendance est à déplacer les opérations de contrôle de routine vers le « scale up » de notre médicament candidat.

## 2. Assurance Qualité

L'Assurance Qualité englobe toutes les mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de la qualité attendue. La mise en œuvre de l'assurance qualité est le processus qui consiste à auditer ou valider les exigences déterminées dans le plan de qualité. Il s'agit donc d'un processus proactif à l'inverse du CQ qui est rétrospectif. Ses objectifs sont donc de prévenir les risques et d'anticiper les erreurs et les accidents à l'origine de la non-qualité. Ce pôle de prévention vise ainsi à « donner confiance par la conformité aux exigences pour la qualité » (2). Par sa complémentarité avec le pôle de détection du CQ, et via la responsabilité pharmaceutique, l'AQ permet la libération finale des médicaments fabriqués.

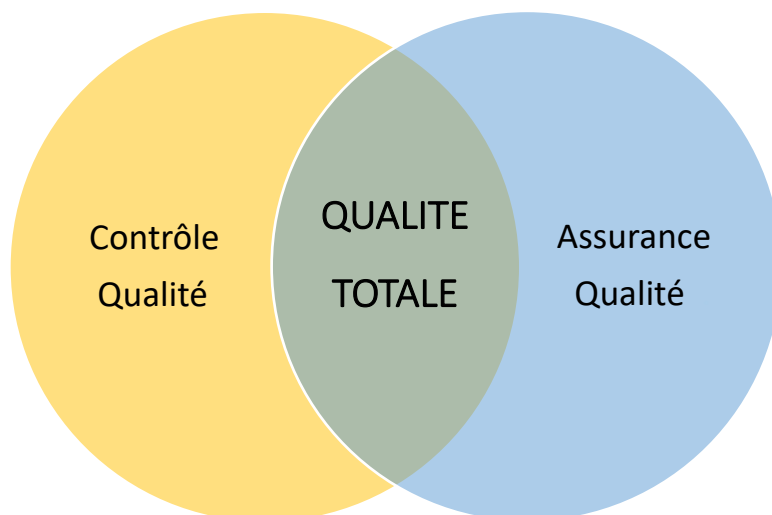


Figure 4 : Complémentarité des pôles qualité

## 3. Système de Management de la Qualité (SMQ)

Mais la qualité pharmaceutique ne se limite pas aux deux pôles précédemment cités. En effet, un Système de Management de la Qualité bien plus global est nécessaire pour coordonner les actions mises en œuvre pour la qualité. C'est un système support à la qualité décrit dans les BPF, la norme ISO 9001 et l'ICH Q10 et qui fait appel à tous les services de l'entreprise. Il a pour objectif final la satisfaction client ainsi que la maîtrise et l'amélioration des processus.

Chaque entreprise doit définir une politique qualité avec ses objectifs, et le SMQ articule l'ensemble des activités visant à les atteindre. Ce type de management a pour but de mobiliser toutes les ressources (matérielles, humaines, logistique, etc.) nécessaires à la qualité et de les mutualiser le mieux possible. L'objectif final est l'amélioration continue des performances et l'efficacité des procédés. Il met notamment l'accent sur l'importance de l'implication de la direction sur les problématiques de qualité.

Le système qualité pharmaceutique repose sur sept principes fondamentaux issus de l'ISO 9001 de 2015 (3) :

1. L'orientation client : l'entreprise doit satisfaire les besoins de ses clients, explicites comme implicites
2. Le leadership : les dirigeants doivent organiser la politique de l'entreprise, fixer les objectifs qualité et donner les moyens de les atteindre
3. L'implication du personnel : le personnel de l'entreprise doit être formé, habilité et impliqué à tous les niveaux pour mettre à profit leurs compétences
4. L'approche processus : tous les secteurs d'activités de l'entreprise sont liés et avancent conjointement dans les projets
5. L'amélioration : l'objectif d'amélioration doit être permanent au sein de l'entreprise que ce soit une amélioration en continu ou une amélioration par rupture
6. La prise de décision fondée sur des preuves : des systèmes de traçabilité des actions et d'intégrité des données doivent être mis en place pour fiabiliser les résultats de l'entreprise
7. Le management des relations avec les parties intéressées : un système de gestion des relations clients-fournisseurs doit être établi pour la pérennité des performances de l'entreprise

La série de normes ISO 9000 référentes en matière de système qualité permettent aux entreprises d'être reconnues pour la mise en place, l'efficacité et la conformité de leur système d'assurance et de management de la qualité grâce à un système de certification et d'accréditation.

## B. Réglementation

### 1. Code de la Santé Publique (CSP)

Le CSP français a été créé en 1953 pour codifier des centaines de textes sur la santé publique en France. Il contient toutes les lois relatives aux droits et devoirs en termes de santé, avec par exemple le droit des personnes, le droit des professions de santé, le droit des produits de santé, le droit des établissements et services de santé (4). De plus, il contient aussi le code de déontologie médicale que doivent respecter les professionnels de santé français.

### 2. Bonnes Pratiques de Fabrication

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit les BPF comme « un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché » (5). Le principe directeur des BPF est donc que la qualité représente bien plus que le simple contrôle réalisé sur le produit fini : elle est intégrée au produit à travers tous les facteurs humains, matériels, organisationnels, etc. Au-delà des sites industriels, ce système qualité s'étend en amont, chez les fournisseurs de matières premières, et en aval, chez les sous-traitants et les transporteurs.

Élaborées à partir des Bonnes Pratiques de Fabrication Européennes, les BPF françaises ont été publiées pour la première fois en 1978. Les BPF constituent un référentiel d'application obligatoire qui est, par conséquent, opposable lors des inspections des autorités compétentes. La version actuelle en vigueur est celle parue en mai 2019 au Bulletin officiel.

Les raisons d'être des BPF s'avèrent être de trois ordres :

- Ordre légal : Les articles L.5121-5 et L.5138-3 du CSP précisent que « la fabrication des médicaments et des substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments doit être réalisée en conformité avec des bonnes pratiques dont les principes sont définis par décision de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) » (4).

- Ordre industriel : L'ensemble de ces normes permet d'éviter les préjudices commerciaux qui découlent d'erreurs industrielles.
- Ordre moral : Toutes ces règles sont dictées dans l'intérêt des patients, elles permettent de garantir la sécurité et l'efficacité de tous les médicaments.

Tous les trois ans, les autorités compétentes inspectent la conformité aux BPF afin d'évaluer le renouvellement des autorisations d'exploitation de tous les sites industriels fabricants.

Les BPF sont structurées en trois parties accompagnées de dix-neuf lignes directrices en annexes (6) :

- Partie I : BPF relatives aux médicaments à usage humain
- Partie II : BPF relatives aux substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments
- Partie III : Documents relatifs aux BPF (documents issus d'une réglementation harmonisée)
- Annexes : Lignes directrices particulières (médicaments stériles, médicaments biologiques, médicaments radio pharmaceutiques, dérivés du sang, etc.).

La partie I comprend neuf chapitres qui listent les règles applicables à tous les aspects du processus de fabrication d'un médicament (personnel, locaux et matériel, documentation, etc.). Même si le titre de cette première partie précise que ces règles sont applicables pour les médicaments à usage humain, les chapitres sont aussi largement applicables pour les médicaments vétérinaires.

Il existe d'autres règlements tels que les Bonnes Pratiques de Distribution (BPD), les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance (BPPV), ou encore les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL), qui sont applicables à l'industrie pharmaceutique et qui permettent de compléter les BPF.

La tendance actuelle est au renforcement des règles existantes et à l'harmonisation des exigences sur le plan international.

### 3. Lignes directrices ICH

Le scandale de la Thalidomide des années 60 a été l'élément déclencheur dans la prise de conscience de l'importance d'avoir une évaluation indépendante de tous les médicaments avant leur mise sur le marché. En 1990, un Conseil International d'Harmonisation (ICH) est créé pour harmoniser la réglementation des produits pharmaceutiques entre l'Europe, les États-Unis et le Japon. Les autorités et des établissements pharmaceutiques de chaque région se réunissent alors pour parvenir à harmoniser leurs pratiques de fabrication pharmaceutique (7).

Ainsi, l'ICH a rédigé un certain nombre de lignes directrices réparties en 4 catégories (8) :

- Qualité : ICH Q1 à Q12
- Sécurité : ICH S1 à S11
- Efficacité : ICH E1 à E19
- Multidisciplinaire : ICH M1 à M10

Le travail d'harmonisation de l'ICH a notamment permis la création du Document Technique Commun (CTD), qui est un format d'enregistrement des nouveaux médicaments rassemblant les informations concernant la Qualité, la Sécurité et l'Efficacité. Ce format harmonisé permet donc de réaliser les demandes d'AMM auprès des autorités des régions ICH.

Contrairement aux BPF, ces lignes directrices ne sont pas d'application obligatoire mais restent recommandées auprès de tous les établissements pharmaceutiques. Par ailleurs, l'ICH Q9 (Gestion du risque Qualité) et l'ICH Q10 (Système Qualité Pharmaceutique) sont intégrées dans la partie III des BPF, et sont donc devenues obligatoires.

## 4. Norme ISO 9001

L'*International Organization for Standardization* (ISO) est une fédération mondiale regroupant les organismes nationaux de normalisation de cent soixante-quatre pays (9). L'Association Française de Normalisation (AFNOR), créée en 1926, y participe activement.

L'ISO 9001 est une norme qui définit les critères applicables à un système de management de la qualité. Elle repose notamment sur une forte orientation client, l'engagement de la direction, l'approche processus et l'amélioration continue. Ce référentiel est publié par l'ISO (Organisation internationale de normalisation) depuis 1987 et sa dernière révision date de 2015.

Tous les organismes souhaitant améliorer la qualité de leurs produits ou services ainsi que la satisfaction de leurs clients peuvent demander à être certifiés ISO 9001 par un organisme de certification. La certification n'est pas obligatoire mais elle témoigne d'un niveau de qualité connu et avancé. Cette norme n'étant pas réservée aux industries de la santé, plus d'un million d'entreprises possèdent cette certification à l'heure actuelle.

## PARTIE II : MATIERES PREMIERES A USAGE PHARMACEUTIQUE

### I. Définitions

#### A. MPUP

Les MPUP sont définies par l'article L.5138-2 du Code de la Santé Publique (CSP) de la manière suivante : « tous les composants des médicaments au sens de l'article L.5111-1, c'est-à-dire : la ou les substances actives ; le ou les excipients ; les éléments de mise en forme pharmaceutique destinés à être utilisés chez l'homme ou chez l'animal ou à leur être administrés. » (4).

#### B. Substance active et excipient

Pour rappel, une substance active se définit comme « une substance ou tout mélange de substances destiné à être utilisé pour la fabrication d'un médicament et qui, lorsqu'utilisé pour sa production, devient un composant actif de ce médicament exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, en vue de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques, ou d'établir un diagnostic médical » (4).

A l'inverse, un excipient désigne tout autre produit présent dans le médicament qui permet de donner une caractéristique physique ou olfactive souhaitée au médicament.

#### C. Usage pharmaceutique

L'usage pharmaceutique est présumé dans le CSP lorsque ces matières sont destinées à « un établissement pharmaceutique, une pharmacie à usage intérieur, une officine de pharmacie ou un médecin, un vétérinaire ou une personne autorisée à préparer des autovaccins à usage vétérinaire » (4).



## II. Cadre réglementaire

### A. Autorité de tutelle

En France, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) contrôle le respect des lois et des règlements relatifs aux produits de santé, ce qui inclut les MPUP. Ces dernières font donc l'objet d'une déclaration auprès de l'ANSM, que ces matières premières soient destinées à un usage humain ou à un usage vétérinaire (10).

### B. Référentiels

Les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments sont soumises à l'application de la partie II des BPF. Celle-ci a été établie sur la base de la ligne directrice Q7A, intitulée « *Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredient* ». L'ICH a adopté ce document le 10 novembre 2000 dans le but d'étendre les BPF aux ingrédients pharmaceutiques actifs pour assurer la qualité globale des médicaments commercialisés (11). Il est à noter que si l'ICH Q7A a été rédigée à destination des substances actives qui entrent dans la composition des médicaments à usage humain, il est reconnu à l'échelle internationale que les principes qui y sont énoncés conviennent également aux substances actives à usage vétérinaire. Par ailleurs, la partie II des BPF reprenant ces lignes directrices spécifie bien que « ces bonnes pratiques s'appliquent à la fabrication des substances actives entrant dans la composition des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire » (6). Ces exigences sont applicables pour chaque matière classée comme une substance active dans le pays de fabrication ou d'utilisation de celle-ci.

Pour les excipients, il n'existe pas de référentiel opposable dans la réglementation nationale ou européenne. Néanmoins, le fabricant ou le distributeur d'excipient doit définir dans son système qualité le référentiel qu'il applique pour la fabrication ou la distribution des excipients à usage pharmaceutique. Par exemple, les référentiels de type BPF, BPD et lignes directrices ICH peuvent être considérés. De plus, un Guide des Bonne Pratique de Fabrication des Excipients Pharmaceutiques a été rédigé par le Conseil International des Excipients Pharmaceutiques (IPEC) et le *Pharmaceutical Quality Group* (PQG) (12).

### III. Utilisation en production

Le choix d'un fournisseur de matière première implique une approche stratégique selon des critères tels que la qualité, la stabilité économique, la fiabilité, etc. La sélection du fournisseur est aussi basée sur les connaissances du marché par le service Achats. Pour des raisons logistiques et économiques, il peut être décidé de s'approvisionner chez plusieurs fournisseurs concurrents, c'est ce qui s'appelle le *multi-sourcing*. Cette méthode permet de réduire les risques de rupture de stock et donne également au client de nouveaux leviers de négociation. Une fois les négociations terminées, le choix du prestataire est contractualisé avec la signature d'un cahier des charges et d'un *Quality Agreement*.

#### A. Reconditionnement

Lorsque les MPUP ne sont pas directement mises en œuvre pour la fabrication de médicament, il existe une activité de reconditionnement des MPUP. Celle-ci a pour but de les distribuer au détail pour répondre à des besoins spécifiques d'approvisionnement. Il n'existe pas de définition explicite du reconditionnement des MPUP dans le CSP ou les BPF. Toutefois, la notion de reconditionnement est mentionnée à l'article L.5138-2 dans la définition de la distribution : « On entend par distribution d'une matière première à usage pharmaceutique les activités d'achat, de vente, de reconditionnement, de ré-étiquetage et de stockage. » (4). L'activité de reconditionnement est donc incluse dans celle de distribution au regard du CSP. Pour les BPF, le reconditionnement est une opération entrant dans la définition de la fabrication donnée dans la partie II des BPF applicables aux substances actives (6).

#### B. Fabrication

Les fabricants de médicaments, humains et vétérinaires, sont tenus par l'article L.5138-3 du CSP de n'utiliser que des substances actives fabriquées et distribuées conformément aux BPF (4). Une fois le fabricant sélectionné, la gestion des MPUP sur un site de production est un processus complexe qui fait intervenir de nombreux services.

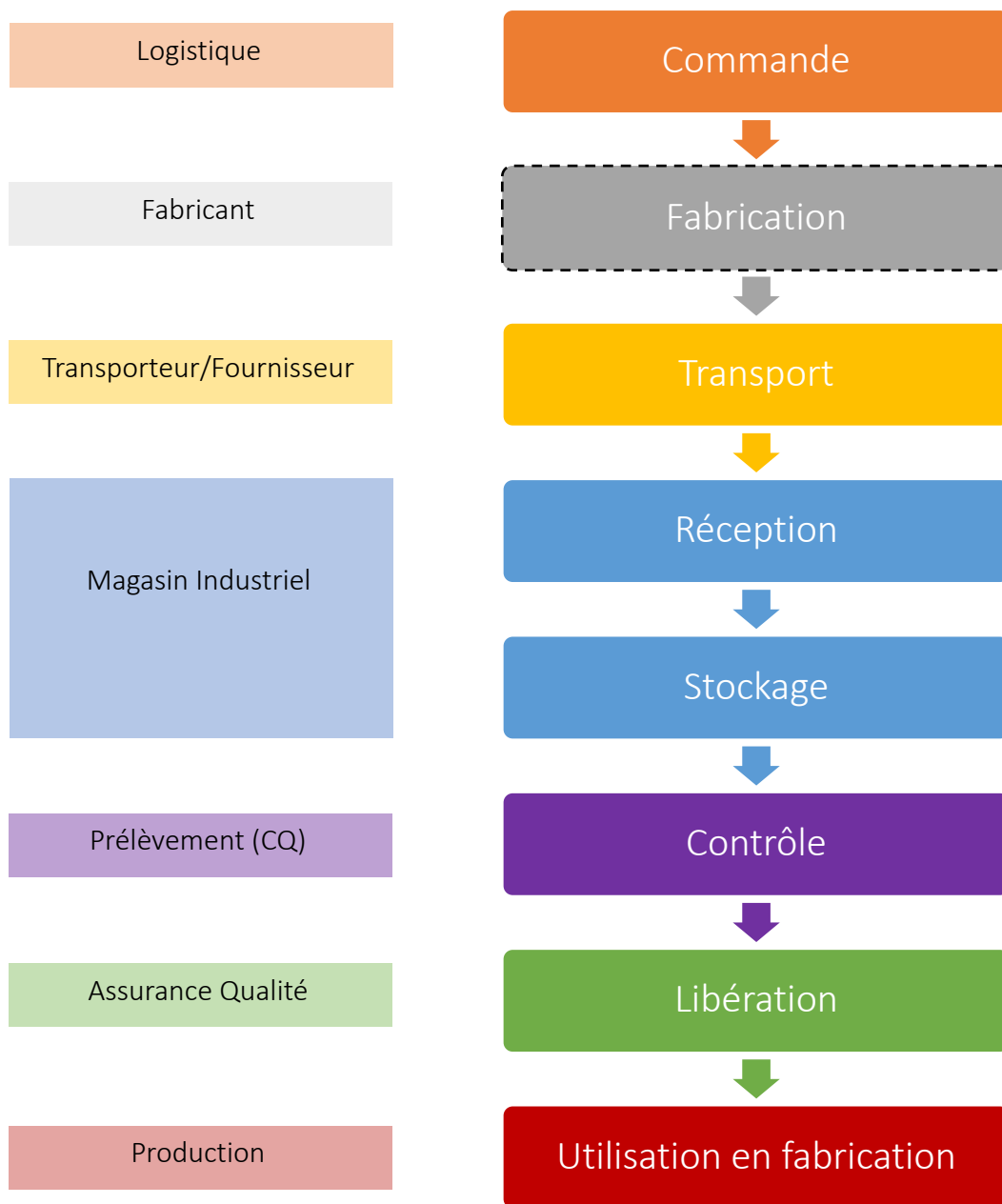


Figure 5 : Cartographie générale du flux des MPUP

# 1. Logistique amont

La première étape de gestion des MPUP démarre à la passation de commande. Elle peut provenir directement du site de production pharmaceutique, ou émaner d'un client ou d'une filiale et transiter par le service Relations Clients. Dans tous ces cas, c'est le service Logistique qui va être en charge de contacter le fournisseur. Ce dernier peut être le fabricant de la matière commandée mais il est possible que la matière soit fabriquée par une autre industrie. Certaines industries sont équipées de systèmes automatisés qui signalent directement au fournisseur que le stock est passé sous un seuil défini. La matière est ensuite fabriquée ou directement envoyée si le stock du fournisseur le permet.

Le transport se fait selon les conditions contractualisées grâce aux INCOTERMS®. Ils définissent les obligations et les responsabilités d'un vendeur et d'un acheteur dans le cadre de contrats de commerces internationaux et nationaux (13) (par exemple : les responsabilités en matière de chargement, de transport, d'assurances ou de livraison). Il s'agit donc aussi d'une répartition des frais de transport.

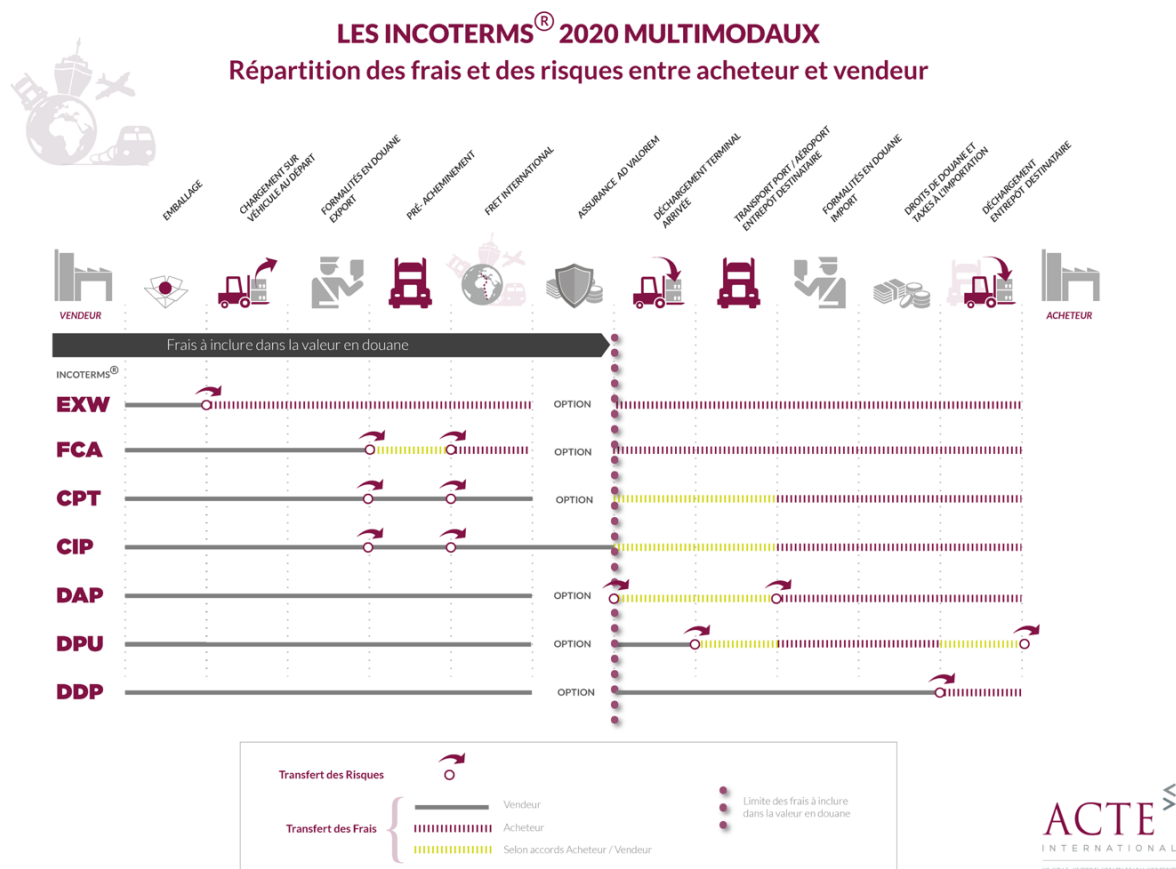


Figure 6 : INCOTERMS version 2020 (13)

## **2. Stockage sur le site de production**

Lors de la réception de la commande chez le client, des contrôles sont effectués par le personnel du magasin. La première étape consiste toujours à vérifier le bordereau du transporteur et le bon de livraison. Après le déchargement, le magasinier vérifie la quantité et la qualité du lot de matière (étiquetage, emballage, palettisation, enregistrements de température, certificat d'analyses). Ces contrôles sont définis et contractualisés en amont avec le fournisseur. Si un défaut est observé, le magasinier émet une réserve sur la livraison et contacte les services concernés. Si tout est conforme, un bon de réception est édité et la matière est amenée en zone de prélèvement. Par ailleurs, les MP doivent aussi être réceptionnées informatiquement afin de savoir continuellement l'emplacement physique de l'ensemble des matières stockées.

## **3. Contrôle analytique**

La matière est ensuite prélevée par le personnel du laboratoire de contrôle pour être analysée (identification, concentration, microbiologie, etc.). Les délégations de contrôle auprès du fournisseur de la matière doivent être contractualisés après habilitation. Les paramètres analysés et leurs spécifications sont majoritairement issus de la monographie en vigueur de la matière (Ph.E). Les résultats sont vérifiés par une deuxième personne du CQ avant d'être saisis dans le LIMS. Le responsable du laboratoire revoit les dossiers en vérifiant la conformité du bulletin d'analyse fournisseur et émet ensuite un avis de conformité sur le bulletin d'analyse du lot de matière.

## **4. Libération**

Le Pharmacien Responsable est responsable de la libération des lots de produits finis, d'articles de conditionnement mais aussi de matières premières qu'il peut déléguer aux Pharmaciens intérimaires, aux Pharmaciens délégués et aux Pharmaciens adjoints. Dans le cas de MPUP, la libération est effectuée sous la responsabilité du responsable du laboratoire de contrôle si l'ensemble des éléments sont conformes aux spécifications. De plus, la matière est libérée informatiquement et est ainsi mise à disposition pour une future utilisation en production.

## 5. Mise en œuvre

Selon le planning de production, le service Logistique va émettre un ordre de fabrication auprès du magasin industriel. Pour la réalisation du lot demandé, les magasiniers vont alors réaliser le dépotage des matières premières et des articles de conditionnement. Cette étape consiste à mettre à disposition de la Production tous les composants d'un lot demandé. Comme pour les autres mouvements de stock, le dépotage doit aussi être suivi informatiquement. Une fois transmises en zone de fabrication, les matières premières vont pouvoir être mises en œuvre.

## PARTIE III : APPLICATION DE LA GESTION QUALITE DES MATIERES PREMIERES CHEZ CEVA SANTE ANIMALE

Cette partie expérimentale retrace le travail d'une année professionnalisante de Master 2 en Assurance Qualité Opérationnelle chez Ceva Santé Animale à Libourne.

### I. Ceva Santé Animale

#### A. Groupe

Ceva Santé Animale est un laboratoire pharmaceutique multinational spécialisé dans les médicaments vétérinaires. Au même titre que les laboratoires spécialisés dans l'industrie pharmaceutique humaine, le secteur vétérinaire est soumis au respect des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Son autorité de tutelle est l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire, Alimentation, de l'Environnement et du Travail (ANSES).

Le groupe était, jusqu'en 1999, une filiale de Sanofi Aventis, et est né du rachat de cette branche par les salariés (14). En France l'entreprise occupe la première place du secteur de la santé animale, ainsi que la cinquième au niveau mondial, avec un chiffre d'affaires d'1,2 milliard d'euros en 2019. Au total, Ceva emploie plus de cinq mille personnes au sein de douze centres de recherche et de développement et de vingt-cinq sites de production, répartis dans quarante-cinq pays. De plus, le laboratoire travaille en collaboration avec plus de cent-dix pays (15).

Ceva produit des médicaments, des vaccins et des produits d'hygiène pour les animaux d'élevage (ruminants, porcs, volailles) et les animaux de compagnie. Ces produits peuvent se présenter sous des formes orales ou injectables, des implants, des sprays, des diffuseurs, etc. Tous ces médicaments concernent principalement les grands domaines thérapeutiques de l'infectiologie et parasitologie, de la reproduction et de la biologie (16). Ceva est aussi impliquée dans la lutte contre la propagation des zoonoses qui sont des maladies infectieuses pouvant être transmises aux Hommes par les animaux (telles que la grippe aviaire, la brucellose et la fièvre Q).

## B. Site industriel de Libourne

Le site de Libourne en Gironde accueille le siège social mais aussi une usine de production. Sur ce site industriel, 1500m<sup>2</sup> sont réservés pour la fabrication et la répartition de nombreux médicaments vétérinaires. Pour recevoir et stocker toutes les matières premières nécessaires à la production de ces produits, le site dispose également de deux magasins industriels équipés de zones de réception.

Les nombreuses MPUP gérées sur ce site industriel peuvent comporter des particularités de conservation ou d'utilisation. En effet, il faut différencier les MPUP stockées à température ambiante (+15°C à +25°C) des MPUP stockées en chambre froide (+2°C à +8°C). De plus, certaines d'entre elles sont utilisées en fabrication tandis que d'autres sont seulement reconditionnées pour être revendues au détail. Enfin, il existe des MPUP qui doivent subir une transformation (micronisation, radiostérilisation, mise en module) sur ce site ou chez un prestataire externe avant leur mise en œuvre.

Pour encadrer les pratiques autour de ces nombreuses MPUP, le site industriel de Ceva à Libourne comporte donc un système qualité efficace et participe aussi à des projets d'amélioration visant à garantir la qualité de ces matières jusqu'à leur utilisation en production.



## II. Système qualité autour des MPUP

### A. Gestion des déviations

#### 1. Contexte

Une déviation se définit comme toute déclaration d'un défaut par rapport aux normes BPF ou internes. Selon la procédure Ceva concernant la gestion des déviations, ces dernières sont classées selon leur criticité tel que :

- Déviatiion mineure : Défaut qui n'affecte pas la qualité du produit mais qui présente un écart aux BPF (ou la réglementation en vigueur), ou pour lequel l'information est insuffisante pour le classer en critique ou majeur.
- Déviatiion majeure : Défaut non critique qui conduit ou pourrait conduire à la fabrication d'un produit non conforme à la réglementation en vigueur, ou qui présente une déviation importante au regard des BPF (ou de la réglementation en vigueur) ou/et de l'AMM. Peut être une combinaison de plusieurs écarts mineurs qui, pris ensemble, représentent un écart majeur. Une action corrective doit être mise en place dans un délai imparti.
- Déviatiion critique : Défaut qui entraîne un risque significatif de production d'un produit dangereux pour la santé humaine ou animale et/ou dont l'utilisation du produit peut entraîner des résidus dangereux dans les aliments d'origine animale. Une action corrective doit être mise en place immédiatement.

Chaque déclaration doit être tracée (papier et/ou informatique), justifiée et approuvée. Par la suite, la déviation fait l'objet d'une investigation pour déterminer la cause principale du défaut constaté et donner un avis quant au risque associé à la libération des produits ou de la matière. Le service Assurance Qualité étudie l'investigation réalisée et évalue le plan d'action proposé.

Selon les BPF, une investigation doit couvrir au moins les points suivants (17) :

- Une description du défaut de qualité déclaré
- La détermination de l'étendue du défaut qualité ainsi que sa justification
- La nécessité de demander le retour de l'échantillon défectueux au réclamant et son évaluation
- Une évaluation du risque associé
- Le processus de prise de décision à mettre en œuvre
- L'incidence que toute décision de rappel peut avoir sur la disponibilité du médicament et la nécessité de notifier cette incidence aux autorités compétentes
- La communication interne et externe qui doit être faite
- L'identification de la (des) principale(s) cause(s) potentielle(s) du défaut qualité.
- Les potentielles actions correctives et des actions préventives (CAPAs) appropriées et une évaluation de ces actions

Il est aussi précisé qu'en cas de découverte d'un potentiel défaut qualité, il convient de contrôler d'autres lots et d'étudier la récurrence de ce défaut.

## **2. Investigation**

Une trame de rapport d'investigation est disponible dans le système documentaire de Ceva pour guider l'investigateur (Annexe 1).

La première étape d'une investigation consiste à recenser le maximum de données concernant l'événement. Il convient donc de prendre contact avec toutes les personnes pouvant avoir des informations sur ce qu'il s'est passé ou ayant des connaissances techniques sur le problème. A cette étape et à chaque fois que cela est possible, il est important de récupérer un échantillon témoin du défaut. En effet, dans le cadre des déviations sur des MP, une réclamation au fournisseur ne pourra être ouverte que s'il est possible de fournir une preuve de sa mise en cause.

La seconde étape consiste à classer la déviation en fonction de la fréquence du défaut ainsi que de sa criticité. L'étude de la récurrence est classiquement faite sur un an, mais toute conclusion d'une déviation similaire antérieure peut servir d'information concernant la déviation actuelle. L'étude de la criticité est faite selon l'appréciation personnelle du rédacteur selon les définitions données précédemment. A ce niveau, l'impact qualité produit doit clairement être identifié pour pouvoir établir le niveau de criticité.

L'étape suivante est celle de la recherche des causes du défaut. Plusieurs outils méthodologiques existent pour identifier la cause racine d'un défaut, qui peut parfois aussi être liée à des causes secondaires. Par exemple, la méthode des « 5 Pourquoi » consiste à se poser cinq fois consécutives la question « Pourquoi ? ». En régressant ainsi à cinq reprises du niveau de cause, il est possible d'identifier clairement la cause primaire d'un événement.

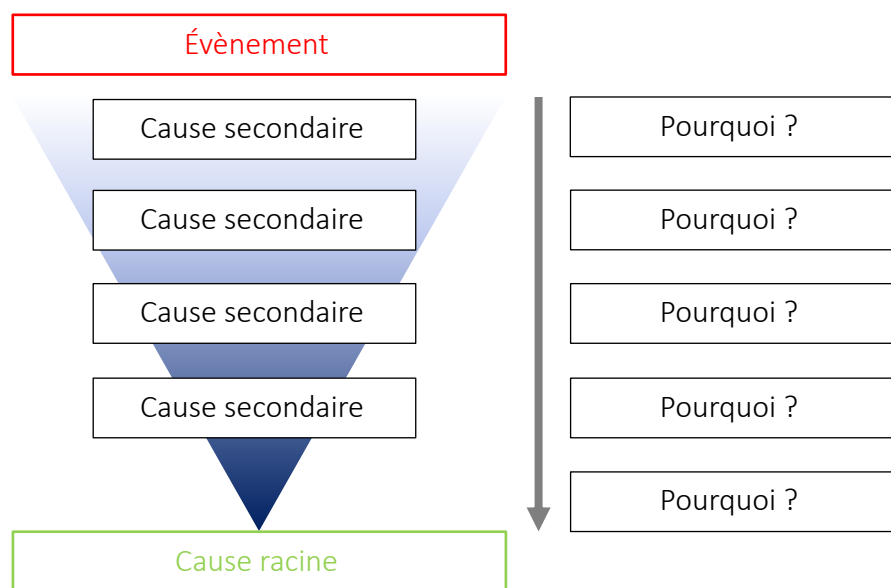


Figure 7 : Fonctionnement de la méthode des « 5 Pourquoi »

Le diagramme d'Ishikawa (Figure 2) est un autre outil méthodologique pour la recherche des causes souvent utilisé en qualité. Cet outil est aussi appelé « Méthode des 5M » puisqu'il consiste à classer toutes les causes potentielles identifiées selon cinq grandes catégories (Méthode, Matière, Matériel, Milieu, Main d'œuvre). Toutes les causes potentielles trouvées sont investiguées pour faire ressortir une ou plusieurs causes principales. En revanche, il peut arriver que l'investigation ne puisse conclure à aucune cause principale avec certitude.

### 3. Plan d'action et clôture

Lorsque l'investigation est terminée, le formulaire est enregistré dans l'outil de gestion informatique des déviations. Le service AQ a la responsabilité de son évaluation pour statuer sur le plan d'action à mettre en place. Les actions correctives doivent être adaptées aux effets des déviations. A titre d'exemple, elles peuvent consister en une sensibilisation du personnel (tracée dans un enregistrement adéquat), une mise à jour documentaire, une demande de changement, etc.

Les déviations sont ensuite clôturées par le service AQ et le responsable AQ en charge de la déviation devra s'assurer de la présence de l'ensemble des informations avant clôture. Dans la mesure du possible, les déviations doivent être clôturées dans les trente jours après la déclaration informatique de la déviation.

L'évaluation de l'efficacité des actions se fait par la surveillance des récurrences et par des analyses de tendances (dans les revues par exemple). Les défauts qualité sont donc en réalité un support de l'amélioration continue. La maîtrise rigoureuse des risques qualité, notamment à travers la gestion des anomalies des MPUP, tient donc une place majeure pour garantir la qualité des médicaments mis sur le marché.

## B. Auto-inspections

### 1. Contexte

Les auto-inspections font partie intégrante du système qualité puisqu'elles permettent de contrôler le respect des BPF à échéances régulières. Celles-ci définissent d'ailleurs, dans le chapitre 9, l'ensemble des points à contrôler à travers les programmes d'audits. Ainsi, il est dit que « le personnel, les locaux, le matériel, les documents, la production, le contrôle de la qualité, la distribution [...], les réclamations et les rappels et le système d'auto-inspection doivent être examinés à intervalles réguliers » (6). Par ailleurs, ces auto-inspections doivent faire l'objet de comptes rendus afin de garder la traçabilité des écarts et des mesures correctives apportées.

L'AFNOR définit l'audit dans la norme ISO 19001 comme étant un « processus systématique, indépendant et documenté en vue d'obtenir des preuves d'audit et de les évaluer de manière objective pour déterminer dans quelle mesure les critères d'audit sont satisfaits » (18).

La ligne directrice ICH Q9 propose de définir le programme et la fréquence des audits en tenant compte de critères tels que les obligations légales, la complexité des opérations et des produits, le nombre de défauts qualité enregistrés, les résultats des précédents audits et inspections, etc (8).

Chez Ceva Santé Animale, les audits terrains sont sous la responsabilité du service AQ et ont pour but de contrôler la bonne mise en œuvre des BPF et des procédures internes, ainsi que d'encourager l'amélioration continue. Ils sont planifiés à une fréquence régulière définie et sont réalisés par des personnes habilitées du service AQ. L'équipe d'audit terrain se compose au minimum d'une personne habilitée de l'AQ ainsi que d'un représentant du service audité. Plusieurs secteurs peuvent être audités : conditionnement secondaire, magasins amont (contenant les MPUP) et aval, et zones de production/répartition.

## 2. Audit interne et rapport

Une trame de rapport d'audit est disponible dans le système documentaire de Ceva pour guider l'équipe d'audit terrain (Annexe 2).

En amont de l'audit, un bilan des écarts relevés lors de l'audit précédent doit être effectué afin de vérifier la réalisation et/ou l'avancement des actions correctives et/ou préventives associées.

Au cours de l'audit, le formulaire liste les contrôles à réaliser pour chacune des zones. Ils comprennent notamment la vérification des pratiques opérationnelles au regard des BPF et des procédures, la conformité du matériel et des documents de la zone auditée et le respect du 5S, du comportement et de l'habillement. Lors de l'audit magasin, la grille d'audit permet aussi d'évaluer les pratiques en zone de réception, de mise à la destruction, de prélèvement, de stockage en chambre froide, etc.

Il est à noter que la méthode d'évaluation de ces points a évolué, passant d'un système binaire « conforme » ou « non-conforme » vers une cotation des critères contrôlés. Par exemple, la gestion des MPUP thermosensibles est considérée comme particulièrement critique chez Ceva. Cette nouvelle grille d'audit a ainsi permis de nuancer la conformité d'un écart en fonction de la criticité du critère et d'obtenir une note finale. Cette dernière permet de suivre régulièrement l'évolution du score des zones auditées.

A la fin de l'audit, un bilan est réalisé à l'oral pour le responsable d'équipe puis, dans les jours qui suivent, le rapport est formalisé puis envoyé au service audité ainsi qu'à l'AQ pour notifier les écarts observés. Les formulaires d'audits terrains sont conservés dans un classeur à l'AQ pour une durée de cinq ans.

### 3. Suivi des écarts

Selon la criticité de l'écart, des déviations et des CAPA peuvent être ouvertes par l'AQ à destination des personnes concernées. Le suivi des actions se fait via un outil informatique de l'entreprise. Des revues sont organisées périodiquement pour suivre l'évolution du score des audits ainsi que la récurrence des écarts.

Ce système d'auto-inspection est indispensable pour connaître la réalité des pratiques par rapport aux procédures internes et aux BPF. Les audits du magasin amont permettent un suivi régulier, presque continu, de la gestion des MPUP sur le site. Grâce aux comptes rendus et aux revues périodiques, la réactivité face à une anomalie ou une dérive des pratiques est optimisée. Le système d'auto-inspection s'inscrit donc, comme celui de la gestion des déviations, dans une démarche d'amélioration continue.

### III. Projets d'amélioration continue

#### A. Revue Annuelle Qualité Produit (RAQP)

##### 1. Contexte

La RAQP est un document qualité qui répond à une exigence réglementaire. En effet, le point 1.10 de la première partie des BPF définit comment ce document doit être traité concernant les produits finis pharmaceutiques. Il est dit que ce document doit normalement être publié chaque année pour chaque produit commercialisé (17). Cette revue doit permettre de suivre la fiabilité du procédé en étudiant les matières premières et les articles de conditionnement utilisés pour la fabrication, les contrôles critiques en cours de fabrication, les déviations enregistrées sur la période, les résultats d'analyse et de stabilité, etc. Il n'y a pas d'obligation d'inclure les données de Pharmacovigilance. L'étude de toutes ces données doit permettre d'identifier et d'analyser les éventuelles tendances qui nécessiteraient des actions correctives ou préventives.

L'activité de reconditionnement des MP est une opération entrant dans la définition de la fabrication donnée dans la partie II des BPF applicables aux substances actives. Les MP reconditionnées au détail sont ainsi soumises à l'exigence des RQP dans le point 2.6 de la partie II des BPF qui reprend le point 2.5 de l'ICH Q7A (7). Celui-ci définit les données à inclure impérativement, comme pour les PF classiques.

Avant 2016, des RAQP très sommaires avaient été réalisées pour les matières reconditionnées mais cela n'avait pas été continué depuis et aucune trame de rédaction n'était enregistré dans le système documentaire de Ceva. Ainsi, pour satisfaire à cette exigence, il a été décidé de mettre en place une nouvelle trame de rédaction des RAQP avant de rédiger les revues des matières concernées.



## 2. Rédaction de la trame

Ce nouveau document a été rédigé en se basant sur la trame des RAQP des PF, pour conserver une homogénéité dans le système documentaire, ainsi que sur les données demandées par les BPF. Il est à noter que la revue des modifications réglementaires n'est pas présente puisque celles-ci concernent l'AMM qui n'est valable que pour les PF.

Le processus de reconditionnement de MP est moins connu qu'un procédé de fabrication classique puisqu'il concerne moins de cinq matières chez Ceva. Le service Logistique a donc apporté son aide afin de le cartographier. Cette cartographie, qui donne le déroulement du flux physique des matières et du flux documentaire, est incluse dans la trame RAQP (Annexe 3).

Une fois la trame rédigée (Annexe 4), le document a été présenté aux relecteurs (Responsable AQ, Responsable CQ et Responsable Règlementaire et Compliance) pour connaître leurs commentaires et éventuellement y apporter des modifications. Une fois arrivé à un consensus, la trame a été enregistrée dans l'outil informatique de gestion documentaire avant d'être approuvée par la Responsable Qualité Industrielle du site de Libourne pour mise en application.

## 3. Rédaction des RAQP

Les revues des deux MP reconditionnées sur le site industriel de Libourne (Prostaglandine et Fumagilline) ont été rédigées à partir de la trame validée. La période de revue des nouvelles RAQP débute immédiatement après celle des RAQP datant de 2016. La commercialisation de la Fumagilline ayant été arrêtée au cours de la période de revue, la revue rédigée était une RAQP de clôture.

La première étape de la rédaction d'une RAQP consiste à récupérer toutes les données des lots commercialisés sur la période de revue. Celles-ci ont été fournies par le laboratoire de contrôle, l'assurance qualité, le service qualification/validation, etc.

Après récupération des données, il faut ensuite les synthétiser et les inclure à la revue. Les données analytiques sont mises en forme à l'aide de tableaux et de graphiques pour des éventuelles analyses de tendances. Pour l'une des deux revues, le nombre de lots produits était insuffisant pour faire une étude de tendance statistiquement fiable, donc seule la moyenne a été calculée. Pour la seconde revue, tous les paramètres contrôlés au laboratoire ont été représentés avec les mesures de chaque lot, la moyenne et l'écart-type. Pour les RAQP des PF classiques, il a été décidé que les écarts de tendance (OOT) soient détectés par les écarts supérieurs à deux écart-types de part et d'autre de la moyenne, donc cette méthode a été réutilisée pour les MPUP reconditionnés.

Une fois toutes les données compilées et mises en forme, les deux revues ont été soumises aux vérificateurs (Responsable AQ, Responsable Règlementaire et Compliance, Responsable Laboratoire de Contrôle) pour connaître leurs commentaires et ainsi les modifier selon leurs remarques. Enfin, les revues ont été approuvées par la Responsable Qualité Industrielle du site de Libourne avant d'être enregistrées informatiquement. Les exemplaires papiers sont conservés au service AQ avec les RAQP des PF classiques.

#### **4. Impact des revues**

La création de ces documents a donc permis, non seulement de répondre à une exigence réglementaire, mais aussi de participer au suivi qualité de l'activité de reconditionnement des MPUP. En effet, les RAQP permettent de surveiller les récurrences d'anomalies ainsi que les dérives sur le long terme. Ce projet s'est donc inscrit dans une démarche corrective mais aussi d'amélioration continue de l'encadrement des MPUP sur le site industriel de Libourne.

## **B. Suivi en stabilité**

### **1. Contexte**

Après leur mise sur le marché, la stabilité des médicaments doit être surveillée selon un programme de suivi continu. Ce dernier a pour objectif de surveiller le produit pendant toute sa durée de validité afin de vérifier s'il reste conforme aux spécifications définies dans ses conditions de stockage. Les résultats hors spécifications ou les tendances anormales significatives doivent faire l'objet d'une investigation. Le programme de suivi des médicaments est décrit dans les points 6.26 à 6.36 de la partie I des BPF, tandis que celui des substances actives est décrit dans la partie II, des points 11.50 à 11.56 (6). Au moins un lot par an de produit fini ou de substance active doit être inclus dans le programme d'études de stabilité et les échantillons utilisés pour les contrôles de stabilité doivent être contenus dans un conditionnement qui simule le contenant commercialisé.

Chez Ceva, certaines MPUP subissent une transformation directement sur le site ou chez un sous-traitant. Elles peuvent être reconditionnées, micronisées, radio-stérilisées et/ou mise en modules. Les matières sont ensuite utilisées sur le site de Libourne pour la fabrication de médicaments.

Pour étudier l'impact de ces transformations sur la qualité des matières, le service AQ de Ceva a demandé à suivre leur stabilité dans le temps. Ce projet a donc eu pour objectif de mettre en place un programme suivi en stabilité adapté à toutes les matières concernées, conjointement avec la personne responsable du suivi des stabilités au laboratoire de contrôle.

### **2. Amélioration du suivi**

La première étape a consisté à définir le champ d'application avec les MPUP concernées. Ainsi, il a fallu cartographier leur cycle de vie avec les étapes de transformation. Pour les MPUP transformées chez les sous-traitants (micronisation et radio-stérilisation), une modification du plan d'échantillonnage requiert une modification de contrat. Ces derniers ayant été modifiés très récemment, il a été décidé de commencer le projet par les MPUP transformées chez Ceva.

La deuxième étape du projet a été de définir le programme de suivi en stabilité souhaité pour chaque matière. Pour la Prostaglandine, qui est reconditionnée chez Ceva, un programme de suivi avait été mis en place pour suivre chaque nouveau lot fournisseur dès sa réception. Or, les BPF considèrent le reconditionnement comme une étape de fabrication donc la matière devait être suivie avec un lot reconditionné par an, en suivant un programme de stabilités *on going* comme pour les médicaments. En travaillant avec le service règlementaire, la personne en charge des études de stabilités au laboratoire de contrôle a choisi les paramètres à analyser à chaque échéance ainsi que leurs spécifications. Pour les autres MPUP, l'objectif a été uniquement de mettre en place un suivi pour collecter des données initiales de stabilité après transformation. Pour chaque matière, un rationnel d'étude a été proposé pour suivre des lots pendant une durée déterminée. Ces rationnels comprenaient les échéances d'analyse, le nombre de lots suivis ainsi que les paramètres à analyser pour avoir des données suffisamment robustes pour justifier de la stabilité des MPUP malgré les procédés de transformation.

Il a ensuite fallu choisir comment échantillonner chaque matière (responsabilité, flux, nombre de prélèvements, matériel nécessaire, etc.). Pour les MPUP reconditionnées ou mises en modules chez Ceva, les prélèvements seront désormais réalisés à la centrale de pesées pour être représentatifs du processus de reconditionnement. Un état des lieux des besoins en production (formation du personnel, petit matériel, documentation, etc.) a été réalisé pour définir le plan d'action.

La quatrième étape de ce projet a été la mise à jour documentaire suivie à l'aide de CAPAs. La procédure interne de gestion globale des études de stabilités des médicaments a été révisée pour y inclure le suivi *on going* de la Prostaglandine. De plus, la personne en charge des stabilités a rédigé un nouveau protocole détaillé pour cette MPUP, comprenant les échéances d'analyse, la monographie associée, les conditions de stockage, etc. Par ailleurs, les modes opératoires de reconditionnement ou de mise en modules ont été mis à jour pour inclure une étape d'échantillonnage. Enfin, un formulaire de demande d'échantillonnage a été mis en place à destination de la Logistique pour l'inclure dans la demande d'ordre de fabrication. Ce formulaire doit ensuite être complété par l'opérateur de la centrale de pesée lors de l'échantillonnage de la matière.

La dernière étape réalisée dans ce projet a été la communication du changement aux services concernés. Une fois le plan d'action clairement défini et lorsque la documentation était en cours de rédaction, les services du CQ, de la Production, et la Logistique ont été informés des modifications à venir. Cela a permis de prendre en compte leurs remarques et les problématiques techniques qui n'étaient pas portées à la connaissance de l'AQ.

### **3. Poursuite du projet**

Seule la partie dépendante de Ceva a été initié dans ce projet pour des questions pratiques. Les discussions des modalités d'échantillonnage chez les sous-traitants de micronisation et radio-stérilisation vont être à venir par la suite.

Concernant les MPUP transformées sur le site de Libourne, la documentation a été rédigée et la communication des changements a été faite aux services concernés. De plus, le personnel de la centrale de pesée a été formé par le personnel du laboratoire de contrôle pour réaliser des échantillons de petite taille.

Ce projet a le double objectif de pallier un écart règlementaire et de s'assurer du maintien de la qualité des MPUP durant tout leur cycle de vie. C'est une amélioration qui permettra aussi de prouver la maîtrise de la qualité des MPUP gérées sur le site lors d'audits externes ou auprès des autorités compétentes.

## C. Mise en place d'un suivi du temps hors-froid (TOR)

### 1. Contexte

Parmi les MPUP utilisées sur le site de Ceva à Libourne, certaines possèdent des conditions de conservation particulière. En effet, certains produits sont thermosensibles et requièrent un stockage en chambre froide (+2°C à +8°C). Toute rupture de la chaîne du froid peut donc altérer leur stabilité et par conséquent, leur qualité. Le fabricant d'une MPUP froide doit donc avoir des données de stabilité sur l'impact d'un non-respect des conditions de conservation recommandées. Cela se traduit par une durée hors-froid maximum autorisée (TOR max) associée à chaque MP froide.

Durant un audit *corporate*, il a été constaté que les temps à température ambiante des MPUP froides n'étaient pas suivis. Or, la qualité d'un médicament étant directement dépendante de celle des MPUP utilisées pour sa fabrication, ce projet a été lancé pour maîtriser les TOR de ces matières afin de vérifier que les TOR max ne soient pas dépassés.

### 2. Mise en place d'un formulaire de suivi

La première étape du projet a consisté à définir le champ d'application, et plus particulièrement les matières concernées. Au total, le site de Libourne gère dix matières thermosensibles qui sont stockées en chambre froide. Les données fournisseurs, et plus particulièrement les *Drug Master File* (DMF), ont ensuite permis de réunir les TOR max de chacune des matières.

Une fois le périmètre défini, un état des lieux des modalités de transport puis de stockage de ces MP froides a été réalisé. Les données sur le stockage ont été facilement compilées en se rendant directement en chambre froide et les services de la Logistique et du Magasin ont aidé à réunir les informations de transport amont (camion réfrigéré ou ambiant, contenant des matières, présence d'enregistreurs de température, etc.).

Lors de ces recherches, il a été constaté que certaines MPUP thermosensibles étaient transportées dans des camions non tempérés, sans suivi de température et/ou sans contenant isolant. Une modification des modalités de transport des matières entraîne une révision du contrat avec le fournisseur. Ainsi, le projet a été axé en priorité sur les actions pouvant être immédiatement mises en place sur le site pour améliorer la maîtrise des TOR des MPUP froides dès leur réception, mais il sera complété par la suite par une révision du transport de ces matières.

L'étape suivante a été la mise en place sur le terrain du suivi du TOR des matières. L'idéal serait de suivre le TOR informatiquement avec des enregistreurs de température pour chaque lot de MPUP froide. Cela n'étant pas possible à l'heure actuelle et le projet devant être mis en place rapidement, il a été décidé d'utiliser un format papier. Sur le site industriel de Libourne, le TOR de certains produits thermosensibles est déjà suivi par le Magasin à l'aide d'un document papier. Ce dernier a donc servi de base pour construire un formulaire similaire pour les MPUP froides (Annexe 5). Il comprend donc un tableau pour inscrire les heures de sortie et de retour en chambre froide, ainsi que l'heure de mise en cuve de la matière. Ce tableau permet donc de comptabiliser le temps passé hors du froid. Le formulaire doit être rempli par le personnel du magasin et de fabrication avant d'être joint au dossier de lot.

Pour accompagner ce formulaire, une instruction permettant de connaître comment doit être rempli et transmis le document a été ajoutée au système documentaire. Elle comprend également le tableau des TOR max de chaque MPUP pour vérifier si le TOR en cours est conforme. Enfin, une feuille de calcul du TOR à partir des horaires a été validée pour faciliter le travail des opérateurs et pour réduire le risque d'erreur.

### 3. Poursuite du projet

Des réunions de suivi de projet ont eu lieu auprès de tous les services concernés (Méthodes, Fabrication, Magasin industriel, Contrôle Qualité) pour présenter les changements, répondre aux questions et recueillir les remarques. Une fois les dernières modifications effectuées en fonction de ces réunions, la documentation a été signée et diffusée auprès des services concernés. Les personnels de la Centrale de pesée, du Magasin et de la Fabrication ont été formés par l'AQ à l'utilisation du formulaire et de la feuille de calcul. Les premiers formulaires ont été affichés sur les lots déjà en stock, après avoir calculé leur TOR selon le principe du *worst case* et du nombre de sorties de la chambre froide. La mise en place du projet a démarré en septembre et il est actuellement en cours de déploiement.

Comme évoqué précédemment, si le suivi va être réalisé sur format papier dans un premier temps, il a tout de même été discuté d'inclure le suivi du TOR dans un module appartenant à un projet informatique plus global sur le site. Un suivi informatique de ces données permettrait ainsi de faire gagner du temps aux magasiniers, de fiabiliser les données et d'augmenter la réactivité de l'AQ en cas d'écarts en température prolongés ou trop importants.

Comme pour le projet précédent, le suivi du TOR permet de témoigner de la qualité des MPUP gérées sur le site lors d'audits externes ou d'inspections règlementaires et permet à Ceva de s'assurer que les médicaments libérés contiennent uniquement des MPUP stables et de bonne qualité.



## CONCLUSION

Le médicament n'est pas un produit comme un autre, il doit nécessairement être sûr, efficace et de qualité lorsqu'il est délivré au patient. Dans un contexte actuel de globalisation, de très nombreux règlements permettent d'encadrer et d'harmoniser les pratiques des industries pharmaceutiques du monde entier. Par ailleurs, ces industries possèdent des systèmes qualité de plus en plus robustes afin de tendre continuellement vers une maîtrise totale de la qualité. Les MPUP étant le point de départ de tout médicament, la maîtrise de leur qualité est un point critique et complexe qui nécessite l'implication de l'ensemble des services.

Ce travail avait donc pour objectif de présenter le système qualité encadrant la gestion des MPUP sur un site de production pharmaceutique à l'aide du cas pratique d'une année d'alternance en Assurance Qualité chez Ceva Santé Animale à Libourne.

Tout d'abord, la présentation de la gestion des déviations liées aux MPUP et de la conduite d'audit au magasin ont permis de montrer l'encadrement continu auxquelles font face les matières premières. Ces missions de routine ont un double but préventif et correctif. Elles nécessitent une connaissance des pratiques réelles sur le terrain et sont polyvalentes car elles impliquent de nombreux services qui n'ont pas la même approche vis-à-vis de la qualité.

De plus, divers projets d'amélioration continue de la maîtrise des MPUP ont été initiés au cours de l'année.

La mise en place de RAQP pour les MPUP reconditionnées a permis de se conformer aux BPF et d'améliorer la maîtrise du processus de reconditionnement. Les revues permettant de suivre le nombre d'anomalies, les actions correctives ainsi que les dérives sur le long terme, ce projet s'inscrit dans une démarche d'amélioration continue de la qualité des MPUP.

Il en va de même pour l'amélioration du suivi en stabilités des MP transformées, qui permet de pallier un écart règlementaire mais surtout de garantir la qualité des MPUP jusqu'à leur mise en œuvre. Ces actions permettent aussi de témoigner que Ceva Santé Animale maîtrise de la qualité des matières utilisées dans ses médicaments mais aussi de celles qui sont revendues à d'autres clients.

La mise en place d'un suivi du temps à température ambiante pour les MPUP thermosensibles permet aussi de témoigner de la qualité des matières premières gérées sur le site de Libourne, puisque ce projet offre un levier de détection des anomalies de température de stockage des matières froides. Depuis sa mise en place, Ceva peut démontrer que les médicaments libérés contiennent uniquement des MPUP qui ont été conservées conformément aux recommandations des fournisseurs.

En conclusion, au travers du cas pratique de Ceva Santé Animale, il est possible de voir l'ampleur des actions mises en place autour des MPUP pour assurer leur qualité puisqu'elle conditionne celle des médicaments libérés sur le marché. De nouveaux projets d'amélioration continue viennent compléter les actions de routine pour tendre vers une maîtrise qualité totale en impliquant l'ensemble des acteurs gravitant autour de ces matières.

Le Doyen de l'UFR de Pharmacie,  
Brigitte VENNAT

Le Président du Jury,  
Eric BEYSSAC

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Larousse É. Définitions : qualité- Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/qualit%C3%A9/65477>
2. ISO 9000:2015(fr), Systèmes de management de la qualité — Principes essentiels et vocabulaire [Internet]. [cité 24 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9000:ed-4:v2:fr>
3. ISO 9001:2015(fr), Systèmes de management de la qualité — Exigences [Internet]. [cité 29 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9001:ed-5:v2:fr>
4. Code de la santé publique | Legifrance [Internet]. [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=F60BA334B998AB3796D6DC8930119CF5.tplgfr25s\\_1?idSectionTA=LEGISCTA000006171363&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20200129](https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=F60BA334B998AB3796D6DC8930119CF5.tplgfr25s_1?idSectionTA=LEGISCTA000006171363&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20200129)
5. Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF).pdf [Internet]. [cité 29 mai 2020]. Disponible sur: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68527/WHO\\_VSQ\\_97.01\\_fre.pdf;jsessio%20nid=14278078C3559C650F144B696E79D252?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68527/WHO_VSQ_97.01_fre.pdf;jsessio%20nid=14278078C3559C650F144B696E79D252?sequence=1)
6. Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain- ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/(offset)/2)
7. ICH Official web site : ICH [Internet]. [cité 11 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ich.org/page/history>
8. ICH Official web site : ICH [Internet]. [cité 11 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ich.org/page/ich-guidelines>
9. ISO 9000:2015(fr), Systèmes de management de la qualité — Principes essentiels et vocabulaire [Internet]. [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9000:ed-4:v2:fr>
10. Autorisation et déclaration des activités relatives aux MPUP- ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 7 oct 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/Services/Autorisation-et-declaration-des-activites-relatives-aux-MPUP>

11. ICH Expert Working Group. Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients- Q7 [Internet]. 2000 [cité 11 févr 2020]. Disponible sur: [https://database.ich.org/sites/default/files/Q7\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q7_Guideline.pdf)
12. 20190924-ipece-pqg-gmp-guide-final-fr-format-final-1572536002.pdf [Internet]. [cité 30 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.ipece-europe.org/uploads/publications/20190924-ipece-pqg-gmp-guide-final-fr-format-final-1572536002.pdf>
13. Les nouvelles règles Incoterms® 2020 et la valeur en douane | Portail de la Direction Générale des Douanes et Droits Indirects [Internet]. [cité 7 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.douane.gouv.fr/les-nouvelles-regles-incotermsr-2020-et-la-valeur-en-douane>
14. Notre histoire / Qui sommes-nous? / Ceva Corporate [Internet]. Ceva Corporate. [cité 7 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ceva.com/fr/Qui-sommes-nous/Notre-histoire>
15. Le groupe Ceva / Qui sommes-nous ? / Ceva France [Internet]. Ceva France. [cité 7 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ceva-santeanimale.fr/Qui-sommes-nous/Le-groupe-Ceva>
16. Liste des produits (EMA, ANSES-ANMV) / Produits & Services / Ceva France [Internet]. Ceva France. [cité 7 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ceva-santeanimale.fr/Produits-Services/Liste-des-produits-EMA-ANSES-ANMV>
17. Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain- ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 10 févr 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/(offset)/2)
18. ISO 19011:2018(fr), Lignes directrices pour l'audit des systèmes de management [Internet]. [cité 11 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:19011:ed-3:v1:fr>

## ANNEXES

Annexe 1 : Extrait de la trame d'investigation pour le traitement d'une déviation

<b>Responsable Traitement métier</b>	<b>Nom</b>	<b>Fonction</b>	<b>Date</b>	<b>VISA</b>

### **I. PHASE PREPARATOIRE**

#### **1/ DESCRIPTION DU PROBLEME**

**Numéro de la déviation :**

**Désignation :**

**Numéro OF :**

**Code Produit :**

**Lot Ceva :**

**Date de détection de l'anomalie :**

**Ligne où a été détectée l'anomalie :**

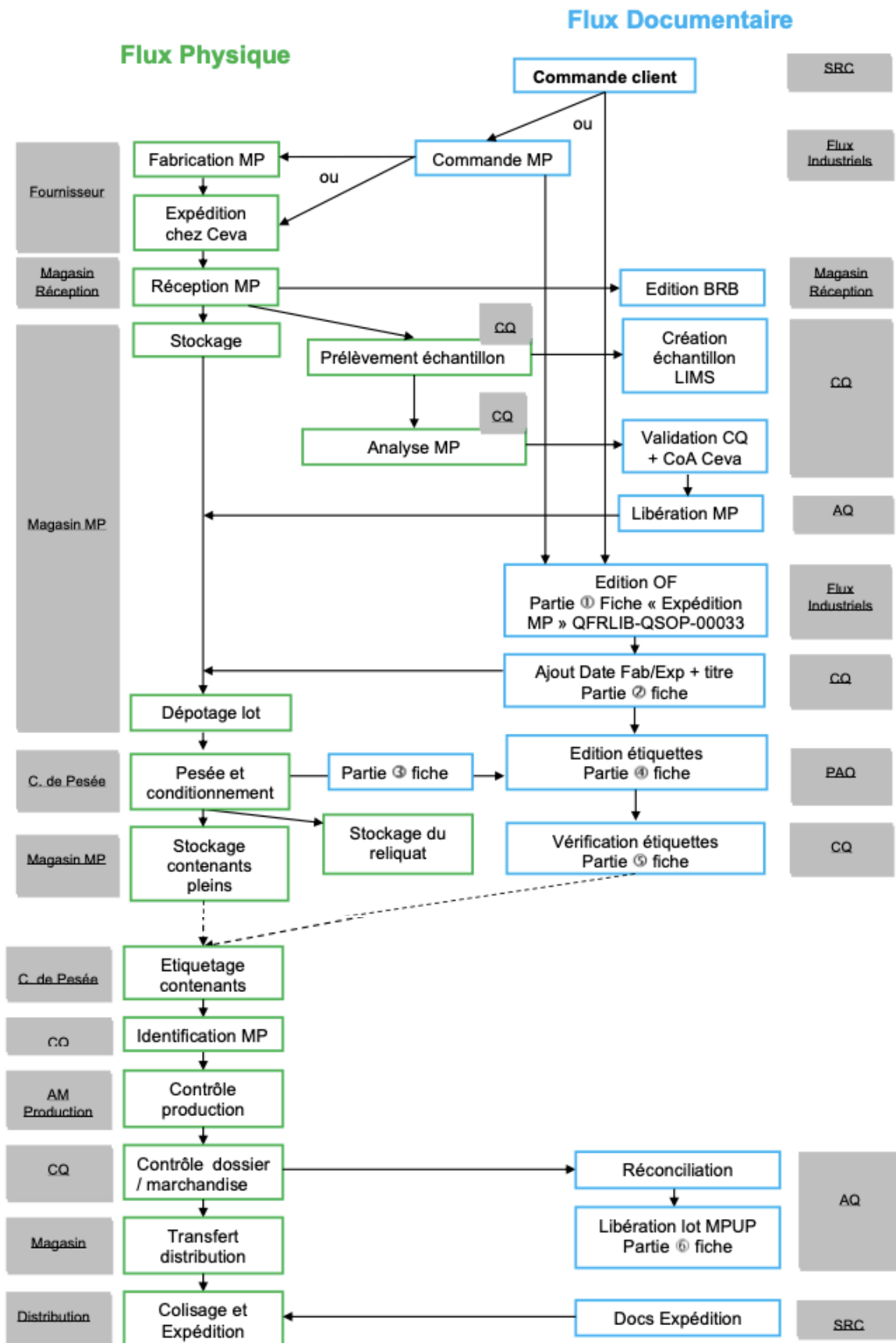
**Description de l'anomalie :**

Annexe 2 : Extrait de la trame de rapport d'audit

LOCAUX ET EQUIPEMENTS				
Points à vérifier	Cotation		Coefficient	Commentaires
	0	1		
Vérification de la propreté générale			2	
Présence et respect du marquage au sol			2	
Etat du matériel (raques, Fenwick, palettes)			3	
Rangement et identification du matériel			2	
Intégrité des emballages			3	
Fonctionnalité du badging d'entrée par une personne habilitée			5	
Identification des zones : « réception », « prélèvement AC » et « prélèvement MP »			2	
Présence de Pest Control fonctionnel			2	

<b>Sous total cotation :</b>	<b> / 21</b>
------------------------------	--------------

Annexe 3 : Cartographie du flux des MPUP reconditionnées



## Annexe 4 : Extrait de la trame RAQP pour les MPUP reconditionnées

### 1- PRESENTATION DE LA MATIERE

---

#### 1.1- Composition de la matière

##### 1.1-1. Formule

Code	Désignation	Qualité déclarée	Fabricant	Statut	Date du dernier audit

Le Quality Agreement du fournisseur est disponible en Annexe 1.

##### 1.1-2. Articles de conditionnement

Code	Désignation	Fabricant	Statut	Date du dernier audit

#### 1.2- Identification des sites de fabrication, conditionnements, contrôle qualité et libération

	Dénomination	Adresse
Fabrication		
Reconditionnement	CEVA SANTE ANIMALE	10 Avenue de la Ballastière, 33500 Libourne
Contrôle qualité		
Libération		



Annexe 5 : Extrait du formulaire de suivi des TOR pour les MPUP froides

<b>CODE :</b>
<b>PRODUIT :</b>
<b>LOT N° :</b>
<b>FOURNISSEUR :</b>
<b>TOR MAXIMUM AUTORISE :</b>

Pour remplir ce document : se rapporter à l'instruction QFRLIB-QINS-01109 et à la feuille de calcul QFRLIB-QDOC-00248

	Mouvement	Date	Heure	OF	ToR du transfert	ToR total	Visa
<i>MAGASIN :</i>	Sortie de chambre froide	__ / __ / 20__	__ h __ min		<del>__ h __ min</del>	<del>__ h __ min</del>	
	Retour en chambre froide	__ / __ / 20__	__ h __ min		__ h __ min	__ h __ min	
	Sortie pour Production	__ / __ / 20__	__ h __ min		<del>__ h __ min</del>	<del>__ h __ min</del>	
<i>FABRICATION :</i>	Mise en cuve	__ / __ / 20__	__ h __ min		__ h __ min	__ h __ min	

	Mouvement	Date	Heure	OF	<u>ToR</u> du transfert	<u>ToR</u> total	Visa
<i>MAGASIN :</i>	Sortie de chambre froide	__ / __ / 20__	__ h __ min		<del>__ h __ min</del>	<del>__ h __ min</del>	
	Retour en chambre froide	__ / __ / 20__	__ h __ min		__ h __ min	__ h __ min	
	Sortie pour Production	__ / __ / 20__	__ h __ min		<del>__ h __ min</del>	<del>__ h __ min</del>	
<i>FABRICATION :</i>	Mise en cuve	__ / __ / 20__	__ h __ min		__ h __ min	__ h __ min	

## SERMENT DE GALIEN

« Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de 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.
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque. »

### Résumé :

La qualité d'un médicament est dépendante de la qualité des matières premières qui le compose. Ainsi, le service Assurance Qualité de Ceva Santé Animale met en place des actions de routine ainsi que des projets d'amélioration continue pour augmenter la maîtrise qualité des MPUP gérées sur le site industriel de Libourne. Les investigations des anomalies liées aux matières premières et la conduite d'audits internes dans leur lieu de stockage ont un but correctif et préventif vis-à-vis des récurrences. Ces missions de routine font partie intégrante du système qualité qui encadre les matières premières à usage pharmaceutique. De plus, les projets de mise en place de revues qualité produit pour les matières reconditionnées, de suivi en stabilités pour les matières transformées ainsi que de mise en place d'un suivi des temps hors-froid pour les matières thermosensibles permettent de se conformer aux référentiels opposables mais surtout d'améliorer continuellement la maîtrise qualité des matières premières lors de leur cycle de vie sur un site de production pharmaceutique.

### Mots clés :

- Assurance qualité
- Matière première à usage pharmaceutique
- Amélioration continue
- Déviation
- Auto-inspection
- Temps hors-froid
- Étude de stabilités
- Revue annuelle qualité produit