



Université de POITIERS

**Faculté de Médecine et de Pharmacie**

**ANNEE 2022**

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

(arrêté du 8 avril 2013)

présentée et soutenue publiquement

le 4 Novembre 2022 à POITIERS

par **Monsieur SAVARIT Baptiste**

Le dossier de lot, pivot de l'activité pharmaceutique par sa maîtrise et axe de l'amélioration continue par sa réorganisation.

**Composition du jury :**

**Président** : Monsieur le Professeur SARROUILHE Denis

**Membres** : Monsieur MOUTON Charles-Vianney, Responsable Assurance Qualité  
Monsieur LELAN Corentin, Pharmacien Assurance Qualité Produit

**Directeur de thèse** : Monsieur OLIVIER Jean-Christophe

## PHARMACIE

### Professeurs

- CARATO Pascal, PU, chimie thérapeutique
- COUET William, PU-PH, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, PU-PH, pharmacie clinique
- FAUCONNEAU Bernard, PU, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, PU, pharmacochimie
- IMBERT Christine, PU, parasitologie
- MARCHAND Sandrine, PU-PH, pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, PU, galénique
- PAGE Guylène, PU, biologie cellulaire
- RABOUAN Sylvie, PU, chimie physique, chimie analytique
- RAGOT Stéphanie, PU-PH, santé publique
- SARROUILHE Denis, PU, physiologie
- SEGUIN François, PU, biophysique, biomathématiques

### Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, MCU-PH, immunologie-hématologie
- BARRIER Laurence, MCU, biochimie
- BINSON Guillaume, MCU-PH, pharmacie clinique
- BODET Charles, MCU, bactériologie (HDR)
- BON Delphine, MCU, biophysique
- BRILLAULT Julien, MCU, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, MCU, microbiologie,
- CHAUZY Alexia, MCU, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, MCU, sciences physico-chimiques
- DELAGE Jacques, MCU, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, MCU, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)
- GIRARDOT Marion, MCU, biologie végétale et pharmacognosie

- GREGOIRE Nicolas, MCU, pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, MCU, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, MCU, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, MCU, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, MCU, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, MCU, physiologie
- RIOUX BILAN Agnès, MCU, biochimie
- THEVENOT Sarah, MCU-PH, hygiène et santé publique
- TEWES Frédéric, MCU, chimie et pharmacochimie
- THOREAU Vincent, MCU, biologie cellulaire
- WAHL Anne, MCU, chimie analytique

### Maîtres de Conférences Associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

### A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- MIANTEZILA BASILUA Joe, épidémiologie et santé publique

### Enseignant d'anglais

- DEBAIL Didier

# Table des matières

INTRODUCTION .....	8
PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LA REGLEMENTATION, L'INDUSTRIE, LA QUALITE ET LE ROLE DU PHARMACIEN INDUSTRIEL .....	9
<b>1. La qualité vers un nouveau regard sur l'industrie pharmaceutique <sup>(1)</sup></b> .....	10
<b>1.1 La réglementation pharmaceutique française</b> .....	10
<b>1.2 L'industrie pharmaceutique : ouverture d'un établissement pharmaceutique</b> .....	11
<b>2. Pharmacien industriel : Rôles et responsabilités<sup>(8)</sup></b> .....	13
<b>2.1 Le Pharmacien Responsable et la Qualified Person</b> .....	13
<b>2.2 La délégation pharmaceutique <sup>(11)</sup></b> .....	15
<b>3. Une activité structurée : Normes, Obligations et Recommandations</b> .....	17
<b>3.1 Les normes ou l'implication des entreprises</b> .....	17
<b>3.2 Les Bonnes Pratiques pour un cadre réglementaire <sup>(16)</sup></b> .....	18
<b>3.3 Harmonisation des procédés et des pratiques</b> .....	21
<b>3.4 La partie 3 des BPF : de recommandations à obligations <sup>(9)</sup></b> .....	21
SECONDE PARTIE : LE DOSSIER DE LOT ET LA LIBERATION PHARMACEUTIQUE .	24
<b>1. Le dossier de lot et les exigences réglementaires associées dans l'industrie pharmaceutique</b> .....	25
<b>1.1 Notions réglementaires dans la composition du DDL</b> .....	25
<b>1.2 Cycle de vie du DDL</b> .....	27
1.2.1 Rédaction .....	28
1.2.2 Edition .....	28
1.2.3 Composition du DDL et services concernés .....	29
1.2.4 Certificat de Conformité .....	30
1.2.5 Archivage .....	31
<b>1.3 Systèmes informatisés de support</b> .....	32
1.3.1 Systems, Applications and Products for data processing .....	32
1.3.2 Laboratory Information Management System .....	33
<b>2. Améliorer le circuit d'approbation avant libération</b> .....	35
<b>2.1 Etat des lieux</b> .....	36
<b>2.2 Etude comparative pour actions curatives</b> .....	37
2.2.1 Le flux des dossiers de lot actuellement en place .....	38
2.2.2 Axes d'amélioration retenus .....	40



<b>3. Réalisation d'une Check-list</b> .....	41
<b>3.1 Identification et clarification des flux</b> .....	41
3.1.1 Fabrication .....	44
3.1.2 Conditionnement.....	45
3.1.3 Contrôle qualité .....	46
3.1.4 Assurance Qualité .....	46
<b>3.2 Identification et classification des paramètres critiques au moyen de l'ICH Q9</b> .....	48
3.2.1 L'outil du Risk Ranking and Filtering .....	49
3.2.2 Vers une nouvelle trame du document de décision d'un lot de production	54
<b>4. Réorganisation de l'espace de travail</b> .....	56
<b>4.1 Etat des lieux</b> .....	56
<b>4.2 La méthode des 5 « S » pour améliorer les conditions de travail</b> .....	57
<b>5. Le Dossier de lot, pivot de l'activité pharmaceutique</b> .....	60
<b>TROISIEME PARTIE : LE DOSSIER DE LOT AXE D'AMELIORATION CONTINUE</b> .....	63
<b>1. Les déviations et le contrôle des changements dans l'industrie pharmaceutique</b> <sup>(25)</sup> .....	64
<b>1.1 La gestion des déviations</b> .....	64
1.1.1 Traitement des résultats hors spécifications : Enquête de laboratoire <sup>(26)</sup> .	64
1.1.2 Traitement des résultats hors spécifications : Enquête approfondie.....	65
1.1.3 La méthode 5M : des arêtes de poisson pour analyser les risques <sup>(27)</sup> .....	68
1.1.4 Management des CAPA .....	73
1.1.5 Rôle du DDL dans l'efficacité des CAPA .....	74
<b>2.1 Le processus de contrôle des changements</b> .....	76
2.1.1 Aspects réglementaires .....	76
2.1.2 Rôle et responsabilités : Généralités.....	77
2.1.3 Description des étapes .....	78
2.1.4 Gestion du risque pour accompagner le changement <sup>(29)</sup> .....	81
2.1.5 Coter et hiérarchiser les modes de défaillance .....	83
2.1.6 Le DDL pilier dans la maîtrise du changement .....	88
<b>CONCLUSION</b> .....	91
<b>Bibliographie</b> .....	92
<b>Annexes</b> .....	96
<b>Serment de Galien</b> .....	99
<b>Résumé</b> .....	100
<b>Mots-clés</b> .....	100



## Liste des abréviations

Afnor : Association française de normalisation

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CAPA : Corrective And Preventive Action

CSP : Code de la Santé Publique

DDL : Dossier De Lot

ICH : International Council for Harmonisation of Technical Requirements for  
Pharmaceuticals for Human Use

ISO : Organisme International de Normalisation

LIMS : Laboratory information management system

SMQ : Système de Management de la Qualité



## Liste des figures

Figure 1 : Fonctions de la Personne qualifiée et du Pharmacien Responsable .....	15
Figure 2 : Interactions des différents acteurs de la Qualité.....	22
Figure 3 : Eléments constituant le dossier de lot.....	30
Figure 4 : Rôles et interactions d'un progiciel de gestion intégré .....	33
Figure 5 : Flux de production global d'une entreprise pharmaceutique .....	42
Figure 6 : Flux d'élaboration du dossier de fabrication.....	44
Figure 7 : Flux d'élaboration du dossier de conditionnement.....	45
Figure 8 : Réalisation des prélèvements et analyses par le service CQ .....	46
Figure 9 : Etape de libération du DDL après relecture par le service AQ.....	46
Figure 10 : Document de décision d'un lot de production .....	48
Figure 11 : Paramètres retenus après l'Analyse de Risque .....	55
Figure 12 : Armoire des dossiers en attente de revue (Centre de Données Qualité).....	56
Figure 13 : Armoire des dossiers en attente de revue après instauration du 5s .....	58
Figure 14 : Logigramme de traitement des résultats hors spécifications.....	66
Figure 15 : Méthode des 5M ou diagramme d'Ishikawa.....	69
Figure 16 : Logigramme management du risque qualité.....	80
Figure 17 : Aperçu d'un procédé de gestion du risque qualité classique .....	82
Figure 18 : Feuille de contrôle par équipe du dossier de fabrication.....	89

## Liste des graphiques

<i>Graphe 1 : Nombre de lots libérés mensuellement en 2019.....</i>	<i>36</i>
<i>Graphe 2 : Nombre de lots libérés mensuellement en 2020.....</i>	<i>36</i>
<i>Graphe 3 : Nombre de lots libérés mensuellement en 2021.....</i>	<i>37</i>
<i>Graphe 4 : Nombre moyen par an de DDL mis à jour sur la période 2020-2021 .....</i>	<i>38</i>
<i>Graphe 5 : Nombre de personnes habilitées à la revue des DDL par service et par Site .....</i>	<i>39</i>
<i>Graphe 6 : Pourcentage de DDL bon du 1<sup>er</sup> coup .....</i>	<i>39</i>
<i>Graphe 7 : Nombre de lots libérés en 2022.....</i>	<i>61</i>
<i>Graphe 8 : Masses unitaires du lot 0472.....</i>	<i>71</i>
<i>Graphe 9 : Anciennes instructions de contrôle des masses .....</i>	<i>72</i>
<i>Graphe 10 : Mise à jour de la Feuille de contrôle du MBR .....</i>	<i>75</i>

## Liste des tableaux

<i>Tableau 1 : Grille de cotation des paramètres (P) .....</i>	<i>50</i>
<i>Tableau 3 : Identification des paramètres à inclure dans la check-list.....</i>	<i>52</i>
<i>Tableau 4 : Suivi des libérations après mises en place des axes d'amélioration .....</i>	<i>62</i>
<i>Tableau 5 : Dosage du PA 2 pour des échantillons du lot 0472 à T0 de stabilité .....</i>	<i>67</i>
<i>Tableau 6 : Résultats analytiques des échantillons des lots de la campagne incriminée.....</i>	<i>68</i>
<i>Tableau 7 : Comparatifs des résultats après recentrage de la masse moyenne.....</i>	<i>75</i>
<i>Tableau 8 : Dosage du PA 2 sur 2 lots après recentrage à T0 de stabilité .....</i>	<i>75</i>
<i>Tableau 9 : Grille de cotation .....</i>	<i>83</i>
<i>Tableau 10 : Matrice de cotation.....</i>	<i>84</i>
<i>Tableau 11 : Matrice de cotation – Risque résiduel.....</i>	<i>85</i>
<i>Tableau 12 : AMDEC – Change Control pour l'emploi de mini-bag.....</i>	<i>87</i>



## INTRODUCTION

La qualité est une notion grandement liée à celles de produit et de service, puisqu'il s'agit de répondre aux exigences et attentes des clients. Réel outil de management au sein des entreprises, elle contribue à mettre à disposition des produits à la fois adaptés aux besoins utilisateurs et d'une grande fiabilité. Améliorant ainsi, aussi bien l'expérience utilisateur que la performance de l'entreprise ou de l'organisme : on parle alors de management de la qualité.

Son application s'établit à l'ensemble du cycle de vie du produit : du contrôle de la qualité en cours de production à la maîtrise des risques des procédés de fabrication.

Le management qualité contribue à :

- Augmenter la performance individuelle du laboratoire par l'amélioration de son organisation (traçabilité, méthodologie, amélioration continue) ;
- Mieux prendre en compte la demande sociétale vis-à-vis de la recherche et véhiculer une image de sérieux (approche client) ;
- S'insérer davantage dans l'espace européen de la recherche et partager une culture organisationnelle (norme internationale).

Le sujet de cette thèse vise à démontrer que la démarche qualité a pour vocation de contribuer à la qualité, grâce à une organisation claire et logique, au moyen d'un document désormais essentiel : le dossier de lot. Une bonne gestion documentaire permettant le respect de la réglementation en vigueur, tout en étant vecteur de confiance au moyen d'informations désormais tracées, fidèles, fiables et adaptées.

La volonté de mettre en application un tel système de management de la qualité permet de libérer des énergies créatrices pour des tâches innovantes et non répétitives, assurant le renouveau d'un service et s'inscrivant dans la démarche d'amélioration et de performance.



**PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LA  
REGLEMENTATION, L'INDUSTRIE, LA QUALITE ET LE  
ROLE DU PHARMACIEN INDUSTRIEL**



## **1. La qualité vers un nouveau regard sur l'industrie pharmaceutique** <sup>(1)</sup>

Lors de la fabrication d'un produit, l'artisan ou l'industriel est soumis à deux contraintes essentielles : satisfaire son client et simplifier sa tâche. Dans le premier cas, il s'agit de produire de la qualité. Dans le second, il convient de fixer des normes pour rationaliser les opérations de fabrication et assurer leur reproductibilité, le plus souvent dans un souci d'économie, mais aussi de qualité.

Cet effort pour tendre vers la qualité est bien l'objet de la « démarche qualité ». Bien plus que l'obtention de résultats, cette démarche prend en considération l'ensemble des processus nécessaires pour y parvenir.

La qualité n'est pas une condition définitive ou irréversible ; elle a comme objectif principal de s'améliorer tout en veillant à se maintenir à un niveau acceptable. Le client choisit ses critères de référence et l'artisan tente de les anticiper, puis de les appliquer, pour augmenter ses ventes.

La concurrence et la compétitivité ont joué un rôle décisif dans le développement de la qualité et de la normalisation : il s'agit bien de concepts complémentaires.

On doit l'avancée spectaculaire de la normalisation, aux besoins militaires créés par les deux guerres mondiales : il était en effet essentiel que cartouches et uniformes répondent à des standards stricts. Des concepts successifs vont donc être définis et appliqués à l'industrie : contrôle de qualité (1924), zéro défaut (1960), assurance qualité (1970).

### **1.1 La réglementation pharmaceutique française**

La France est historiquement un territoire attractif pour les industries de santé et notamment pour le médicament à usage humain, ce qui se traduit par un fort dynamisme économique pourvoyeur de nombreux emplois. Pour maintenir ce statut, l'industrie pharmaceutique française a dû rapidement s'adapter aux évolutions du marché. Le renforcement des normes en faveur d'une meilleure sécurité sanitaire va notamment pousser les acteurs du secteur à allouer des ressources aux études post-AMM, afin de sécuriser la place des produits, tout au long de leur vie.

Les scandales sanitaires, tels que ceux du Mediator ou encore des prothèses PIP, ont conduit à un renforcement de la réglementation, traduit notamment par une réorganisation des critères d'accès au marché d'un médicament ou dispositif médical.

(2)

Aujourd'hui les normes réglementaires conçues par des agences publiques dominant majoritairement le paysage normatif pharmaceutique.

Ainsi, les Bonnes Pratiques de Fabrication<sup>(3)</sup> établies par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé constituent un référentiel réglementaire opposable lors des inspections des établissements pharmaceutiques par leurs autorités de tutelle.

On retrouve notamment comme référentiel les bonnes pratiques de laboratoires, normes réglementaires regardant les études pré-cliniques (toxicologie et études pharmacologiques sur les animaux) ; les bonnes pratiques cliniques concernent quant à elles les essais cliniques sur les humains ; ou encore les bonnes pratiques de distribution s'adressent aux grossistes et les distributeurs <sup>(4)</sup>.

De plus, ces normes réglementaires coexistent avec des normes d'entreprise ou encore des normes ISO. La norme est un « *document établi par consensus, qui fournit, pour des usages communs et répétés, des règles, des lignes directrices ou des caractéristiques, pour des activités ou leurs résultats, garantissant un niveau d'ordre optimal dans un contexte donné* »<sup>(5)</sup>.

Cette définition retranscrit bien le caractère institutionnel et collectif des normes tout en laissant transparaître l'aspect technique et scientifique de ces dernières.

Il est important de sensibiliser en début de cette première partie sur la diversité des paysages normatifs encadrant les missions et responsabilités de l'ensemble du personnel travaillant en industrie.

## **1.2 L'industrie pharmaceutique : ouverture d'un établissement pharmaceutique**

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé est un établissement public français, qui permet l'accès aux produits de santé et qui garantit tout au long de leur cycle de vie leur sécurité.

La compétence de l'ANSM s'applique aux médicaments et aux matières premières, aux dispositifs médicaux, aux produits biologiques d'origine humaine (produits



sanguins labiles, organes, tissus, cellules, produits de thérapies génique et cellulaire) et aux produits thérapeutiques annexes, aux produits cosmétiques et aux produits de tatouage.

Elle est responsable de l'évaluation scientifique et technique des médicaments et des produits biologiques, délivre les autorisations de mise sur le marché et contribue aux travaux européens pour les procédures dites centralisées ou de reconnaissance mutuelle. Elle assure une réévaluation constante et régulière, du rapport bénéfice / risque via une surveillance continue des effets indésirables prévisibles ou inattendus des médicaments <sup>(6)</sup>.

L'ouverture d'un établissement pharmaceutique nécessite systématiquement une autorisation préalable de l'ANSM, nommée autorisation d'ouverture. L'ANSM s'assure de la conformité du projet à la réglementation et vérifie que les moyens nécessaires sont disponibles et qu'ils seront bien mis en œuvre. Cette exigence entre dans le cadre de la surveillance du marché des médicaments. Dans le cas de l'ouverture d'un établissement pharmaceutique fabricant/ importateur, un dossier type est mis à disposition sur le site de l'ANSM <sup>(7)</sup>.

Ce dossier vise à permettre à l'ANSM d'évaluer l'adéquation entre l'organisation mise en place par le demandeur et les exigences réglementaires en vigueur. Il doit démontrer que le demandeur a non seulement une connaissance approfondie de l'activité revendiquée et de ses contraintes (circuit des produits fabriqués, liens avec les autres intervenants [titulaire d'AMM, exploitant, sous-traitants, autres fabricants, importateur, distributeur, prestataires, maison-mère, etc.]) mais qu'il a également une parfaite conscience des points critiques de celle-ci et qu'il dispose des moyens adaptés pour les maîtriser.

La maîtrise de l'activité au moyen d'une bonne organisation du système qualité et d'une bonne gestion de son système documentaire au regard des exigences des bonnes pratiques :

- Clarifier les modalités de mise en œuvre des opérations pharmaceutiques réalisées dans l'établissement, en définissant :
  - Pour la Production : les opérations de fabrications et de conditionnement
  - Pour le Contrôle de la Qualité : la Certification et la libération des lots (qualification, documentation).



- Description du système qualité pharmaceutique par l'instauration :
  - D'une gestion de la documentation (liste des procédures) ;
  - D'une revue qualité des produits ;

Au travers de cette démarche d'ouverture d'un établissement pharmaceutique fabricant/ importateur l'ANSM met l'accent sur deux notions essentielles à mettre en application à savoir la désignation d'un Pharmacien Responsable et le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication.

## **2. Pharmacien industriel : Rôles et responsabilités**<sup>(8)</sup>

Du fait de sa formation et ses compétences, le pharmacien est le détenteur de la Responsabilité Pharmaceutique. L'industrie pharmaceutique française établit un ensemble de postes à responsabilités variables que peut occuper le pharmacien dans l'industrie :

- Pharmacien Responsable ;
- Pharmacien Responsable Intérimaire ;
- Pharmacien Adjoint ;
- Pharmacien Délégué.

### **2.1 Le Pharmacien Responsable et la Qualified Person**

Le Pharmacien Responsable est une spécificité française. Il est doté d'une position statutaire et contrôle toutes les activités pharmaceutiques et les personnes concernées. Le Code de la Santé Publique (CSP) le définit au moyen de ces deux termes « organisation » et « supervision ». Ses responsabilités sont plus larges que celles des « Personnes Qualifiées » de l'Union Européenne.

*« La personne qualifiée de l'établissement de fabrication doit fabriquer les médicaments adaptés à l'usage auquel ils sont destinés, conformes aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché ou à l'autorisation de l'essai clinique, selon le cas, et qui n'exposent pas le patient à des risques dus à une sécurité, qualité ou efficacité insuffisantes. L'atteinte de cet objectif de qualité engage la responsabilité de la direction et requiert la participation et l'engagement du personnel des différents départements à tous les niveaux de l'entreprise, de ses fournisseurs et distributeurs.*



*« Pour atteindre plus sûrement cet objectif de qualité, l'entreprise doit posséder un système qualité pharmaceutique bien conçu et correctement mis en œuvre intégrant les bonnes pratiques de fabrication et la gestion du risque qualité »<sup>(9)</sup>.*

L'annexe 16 des BPF : « Certification par une personne qualifiée et libération des lots », apporte des recommandations pour la certification des lots, avant leur libération par la PQ, notamment lorsque la production et le contrôle sont effectués sur des sites différents et par des fabricants différents.

Au même titre que le Pharmacien Responsable en France, la personne qualifiée est responsable de la certification de chaque lot, de ce fait :

- S'assurer que chaque lot de produit fabriqué au sein de l'UE a bien été produit et vérifié / contrôlé conformément aux directives et à l'AMM ;
- Certifier, dans un registre, que les lots sont bien conformes aux exigences.

Le rôle de la PQ peut être rempli en se reposant sur les systèmes de qualité du site et de l'entreprise et devra ainsi :

- Veiller personnellement à ce que le système qualité du site permette que chaque lot soit conforme aux BPF et à l'AMM ;
- Veiller à ce que soient mis en place des mécanismes qui lui permettent de contribuer à la conception, la révision et l'amélioration du système qualité du site ;
- Veiller à ce que les engagements figurant dans le dossier réglementaire se retrouvent bien dans les consignes de fabrication ;
- S'assurer que les déviations font l'objet d'une investigation et que les décisions prises sont conformes.

Les tâches et non les responsabilités de la PQ ou du PR peuvent être déléguées. Ainsi en France, un seul Pharmacien Responsable est nommé par entreprise pharmaceutique avec une présence physique permanente obligatoire, de ce fait il ne peut être le PR d'une autre entreprise (Art. R. 5124-20 du CSP). Celui-ci est le garant du respect du Code de la santé publique (CSP) au sein de l'entreprise et plus globalement de la sécurité du médicament, voir **figure 1**.



	EU QP	'Pharmacien Responsable'
Représentant Légal		✓
Membre du conseil d'administration de la société		✓
Responsabilité Pénale		✓
Responsabilité Civile	✓ Pour libération	✓
Responsabilité Disciplinaire		✓
Libération de Lots	✓	✓
Suivi et Rappel de Lots	✓	✓
Pharmacovigilance	✓ EU QP PV	✓
Contrôle et Formation de la Promotion		✓
Information Médicale		✓
Stockage / Transport & Distribution	✓	✓

**Figure 1 : Fonctions de la Personne qualifiée et du Pharmacien Responsable**

Il cumule de nombreuses responsabilités et demeure l'interlocuteur privilégié des autorités compétentes. Le pharmacien se doit de veiller, durant l'exercice de ses fonctions, à son indépendance tout en préservant la liberté de son jugement professionnel. Il ne peut aliéner son indépendance sous quelque forme que ce soit. Il doit avoir en toutes circonstances un comportement conforme à ce qu'exigent la probité et la dignité de la profession (Art. R.4235-3 du code de la santé publique).

Le Pharmacien Responsable est « *personnellement responsable du respect des dispositions ayant trait à son activité, sans préjudice, le cas échéant, de la responsabilité solidaire de la société (Art. L.5124-2 CSP). Il partage la responsabilité civile et pénale avec le dirigeant de l'entreprise Il organise et surveille toutes les opérations pharmaceutiques de l'entreprise et les personnes concernées (Art. R.5124-36 du Code de la Santé Publique). Il est, entre autres, habilité à signer la libération des lots* »<sup>(10)</sup>.

## **2.2 La délégation pharmaceutique**<sup>(11)</sup>

Pour pallier aux absences du Pharmacien Responsable, un Pharmacien Responsable intérimaire doit être nommé. Le Pharmacien responsable Intérimaire a les mêmes responsabilités que le pharmacien responsable quand il le remplace (Art. R. 5124-23 du CSP).



Si un laboratoire dispose de plus qu'un site pharmaceutique, le Pharmacien Responsable mandate pour chaque site un Pharmacien Délégué qui prend la responsabilité pharmaceutique pour le site au nom du Pharmacien Responsable. La nomination d'un adjoint au Pharmacien Délégué est obligatoire.

La bonne organisation des activités pharmaceutiques oblige donc le PR à déléguer et/ou transférer ses pouvoirs à d'autres pharmaciens. En effet, la loi lui impose de se faire assister lorsqu'il en éprouve le besoin (Article L.5124-4 du Code de la santé publique).

Dès lors, optimiser l'organisation de l'activité pharmaceutique passe nécessairement par l'identification des tâches que le PR peut déléguer à ses pharmaciens adjoints à condition que ceux-ci bénéficient de l'expérience et des pouvoirs nécessaires à l'exécution de leurs fonctions <sup>(8)</sup>.

Les périmètres de délégations de la responsabilité pharmaceutique sont :

- Délégation au Pharmacien délégué, au pharmacien délégué remplaçant le cas échéant aux pharmaciens assistants : la prise en charge de **la libération des produits finis pharmaceutiques**
- **Délégation de signature des autres documents**
  - La libération des articles de conditionnement et les matières premières avant la production à des produits pharmaceutiques ;
  - L'agrément des fournisseurs ;
  - La montée en version des documents maîtres des dossiers de lot, certificats d'analyse ;
  - La validation des gammes de production ;
  - La vérification des certificats d'analyse ;
  - Les autorisations pays / produit ;
  - Le suivi documentaire et l'approbation, de la documentation qualité du site (procédures, modes opératoires, formulaires).

Un formulaire formalise la délégation d'activité qui sera signé par le Pharmacien Responsable, le Pharmacien Délégué et le Pharmacien Assistant ayant délégation.

➤ **Habilitation à la libération**

Chaque entreprise est détentrice d'un système d'habilitation à la libération des lots de production. Pour certains sites l'habilitation peut être formalisée sous la forme d'un



système de compagnonnage au moyen d'une double lecture des dossiers de lots par le nouveau Pharmacien assistant et le Pharmacien déjà en charge de la libération. Les lots ainsi revus seront par la suite suivis et approuvés par le Responsable Qualité afin d'accorder l'habilitation à la libération.

### **3. Une activité structurée : Normes, Obligations et Recommandations**

La réglementation française du médicament est particulièrement développée et rigoureuse. Nous sommes passés d'un besoin thérapeutique à une véritable surveillance des médicaments. Les drames du sang contaminé et des hormones de croissances ont été une prise de conscience des risques liés aux produits de santé suscitant un renforcement de la réglementation<sup>(12)</sup>.

Les produits de santé sont au centre des actions communautaires établis par les traités de Maastricht de 1991 et d'Amsterdam de 1997<sup>(13)</sup> ; <sup>(14)</sup>.

De ce fait étant soumis à la libre circulation il est devenu nécessaire d'adopter des règles communes de sécurité. C'est ainsi qu'ont été mis en place un encadrement réglementaire strict et développé, un corpus de bonnes pratiques et de référentiels techniques.

#### **3.1 Les normes ou l'implication des entreprises**

Quand une entreprise applique une norme d'application volontaire, elle améliore sa performance, accroît la confiance de ses clients et peut garantir un niveau de qualité et de sécurité reconnu et approuvé <sup>(15)</sup>.

Les lignes directrices des normes ISO sont des modèles établis par un consensus international d'experts dans le domaine. Cette expertise internationale, permet d'avoir tous les acquis de l'expérience et des bonnes pratiques établies au niveau mondial.

Toute entreprise souhaitant mettre en place une norme ISO doit faire évaluer la conformité du service ou système mis en place par un organisme certificateur (comme l'AFNOR en France), pour vérifier que ce service ou système est bien conforme aux exigences spécifiques décrites dans les normes. La conformité permet d'obtenir une certification ISO.



Avec un cadre réglementaire très contraignant, la mise en place de normes au sein d'une entreprise, vient simplifier les pratiques.

La mise en place d'un Système de Management de la Qualité est maintenant requise par la réglementation (BPF). Il s'agit d'un « *système de management pour diriger et contrôler une entreprise pharmaceutique en matière de qualité* ». Pour cela, les industriels se fondent sur les lignes directrices de l'ISO 9001, dans le but d'obtenir une certification, mais viennent renforcer ce SMQ avec l'aide de l'ICH Q10 pour les points non couverts par l'ISO.

### **3.2 Les Bonnes Pratiques pour un cadre réglementaire** <sup>(16)</sup>

L'industrie pharmaceutique des Etats membres de l'Union Européenne (UE) se situe à un haut niveau de gestion de la qualité dans le développement, la fabrication et le contrôle des médicaments. Un système d'autorisation de mise sur le marché garantit que tous les médicaments ont été évalués par une autorité compétente et ce, afin de s'assurer de leur conformité aux exigences actuelles de sécurité, de qualité et d'efficacité.

La réglementation est créée par des autorités administratives, elle émane donc d'un projet de loi, d'un règlement. Se conformer aux normes réglementaires est une obligation. Les règlements contiennent des exigences techniques, soit directement, soit par référence à une norme, une spécification technique ou un code de bonne pratique, ou bien en en intégrant le contenu. Ils peuvent s'accompagner d'indications décrivant des moyens aidant à se conformer aux exigences du règlement.

Un système d'autorisation de fabrication garantit par ailleurs que l'ensemble des médicaments autorisés sur le marché européen ne sont fabriqués/ importés que par des fabricants autorisés qui mettent en œuvre les principes de gestion du risque qualité. Tous les fabricants de médicaments de l'UE doivent être titulaires d'une autorisation de fabrication, que les médicaments soient destinés au marché européen ou à l'exportation. La gestion de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit <sup>(9)</sup>.

La gestion de la qualité par les industries pharmaceutiques intègre par conséquent les principes des bonnes pratiques de fabrication. De tels dispositions garantissent que les médicaments soient de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés.

Le guide des BPF s'agence autour d'un ensemble de lignes directrices destinées à la bonne réalisation des procédés de fabrication pharmaceutique. Ce guide scindé en trois parties et complété par un ensemble d'annexes sert de référence lors d'inspections ou pour toutes demandes d'autorisation de fabrication de médicaments. Le guide s'agence de la manière suivante :

- La Partie I présente les principes des bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain ;
- La Partie II s'attarde sur les bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments ;
- La Partie III, regroupe des documents relatifs aux BPF qui clarifient certaines attentes réglementaires.

A ces trois grandes sections s'ajoutent des annexes qui apportent des précisions et des clarifications vis-à-vis de points relevant de domaines d'activités plus spécifiques.

Dans le cadre de cette thèse afférant au dossier de lot et la maîtrise de l'activité pharmaceutique, le principe de libération pharmaceutique est une des clefs de voûte de l'activité pharmaceutique et de son amélioration.

Les BPF exigent qu'aucun lot de produit ne soit libéré pour la vente ou la distribution avant qu'il ne fasse l'objet d'un examen de son dossier de lot en fonction de procédures bien établies. La procédure de libération de lot constitue le dernier maillon de contrôle de la conformité du lot par rapport aux exigences du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Elle détermine tous les éléments devant être examinés soigneusement pour l'acceptation ou le refus des produits par le pharmacien responsable.

Le dossier de lot regroupe l'ensemble des documents qui retracent l'historique de la fabrication du médicament depuis la réception des matières premières et articles de conditionnement jusqu'à sa libération par le pharmacien responsable.

Il constitue le moyen nécessaire et la base pour l'évaluation de la conformité des produits finis.



L'annexe 16 apporte des indications concernant la certification par une Personne Qualifiée et la libération de lots au sein de l'Union européenne (UE) de médicaments à usage humain ou vétérinaire ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou destinés à l'exportation<sup>(17)</sup>.

Les dispositions de base applicables à la libération des lots d'un produit sont définies par son AMM. La responsabilité ultime afférente à la performance d'un médicament au cours de son cycle de vie, à sa sécurité, à sa qualité et à son efficacité, incombe au titulaire de l'AMM.

Cependant, la Personne Qualifiée a la responsabilité de s'assurer que chaque lot individuel a été fabriqué et contrôlé conformément à la législation en vigueur au sein de l'État membre dans lequel la certification a lieu, et dans le respect des exigences de l'AMM et des bonnes pratiques de fabrication (BPF).

Le processus de libération de lot comprend les étapes suivantes :

1. La vérification de la fabrication et du contrôle du lot conformément aux procédures de libération définies dans son AMM ainsi qu'aux principes et lignes directrices des BPF.
2. La certification du lot de produit fini effectuée par une Personne Qualifiée, attestant que le lot est conforme aux BPF et aux exigences de son AMM. Cette étape représente la libération de la qualité du lot.
3. Le transfert dans un stock destiné à la vente et/ou à l'exportation du lot de produit fini, qui doit prendre en compte la certification effectuée par la Personne Qualifiée. Si le transfert est réalisé dans un site différent de celui dans lequel la certification a lieu, cette disposition doit alors être documentée dans un accord écrit établi entre les sites concernés.

Au travers de cette annexe 16, les BPF garantissent une maîtrise de la qualité sur l'ensemble des étapes du cycle de vie d'un lot de production et de la conformité de celui-ci au dossier d'AMM et de toute autre obligation légale dans l'Etat où se déroule la certification.

Dans l'éventualité d'un défaut qualité nécessitant une enquête ou un rappel de lot, l'application de cette annexe est une garantie que toutes les Personnes Qualifiées impliquées dans la certification ou la confirmation ainsi que tous les enregistrements pertinents sont aisément identifiables.

Cependant, le Chapitre 1 : Système qualité pharmaceutique des BPF peut s'étendre à l'étape du développement pharmaceutique, comme décrit dans la ligne directrice ICH Q10, qui, tout en étant optionnelle, devrait faciliter l'innovation et l'amélioration continue et renforcer le lien entre le développement pharmaceutique et les activités de fabrication. La ligne directrice ICH Q10 est reproduite dans la Partie III du présent guide et peut être utilisée pour compléter le contenu de ce chapitre.

### **3.3 Harmonisation des procédés et des pratiques**

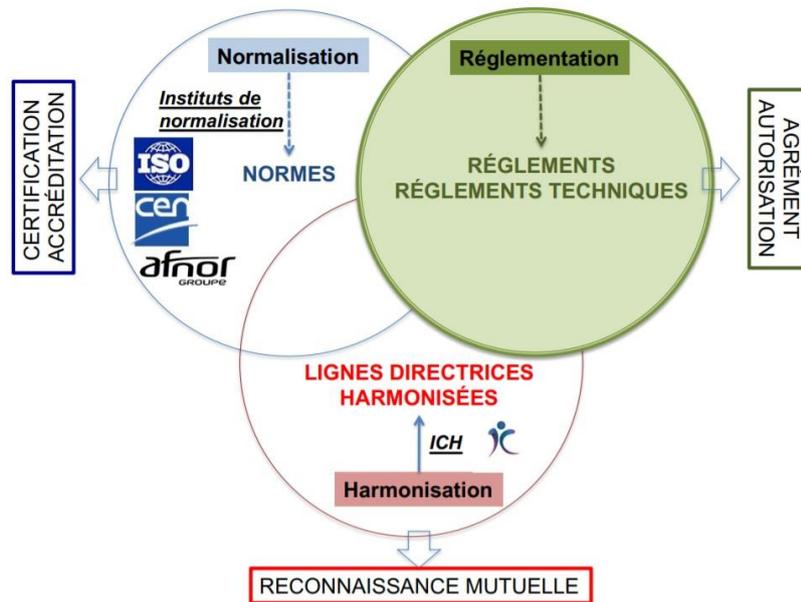
Le Conseil international sur l'Harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (ICH) rassemble les autorités de réglementation et les représentants de l'industrie pharmaceutique d'Europe, du Japon et des États-Unis pour discuter et harmoniser des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments <sup>(18)</sup>.

L'ICH a mis en place une série de guides ou lignes directrices sur différents sujets (guidelines). Ceux consacrés à la qualité sont porteurs de la lettre Q et permettent par une reconnaissance mutuelle de rentrer dans un processus d'harmonisation des pratiques.

La vision de la qualité d'ICH consiste à « *développer un système de qualité pharmaceutique harmonisé, applicable tout au long du cycle de vie du produit, et mettant l'accent sur une approche intégrée de la gestion du risque et de la science* » <sup>(19)</sup>. Cette vision est soutenue à la fois par les régulateurs et par l'industrie. A titre d'observation générale, on constate qu'un changement est intervenu dans l'orientation des lignes directrices qualité d'ICH.

### **3.4 La partie 3 des BPF : de recommandations à obligations** <sup>(9)</sup>

L'interaction des principes de l'ICH avec ceux établis dans le guide de bonnes pratiques de fabrication exposé dans la **figure 2**, offre une nouvelle approche de la qualité en production pharmaceutique. Les principes de gestion du risque qualité (ICH Q9) et de système de qualité pharmaceutique (ICH Q10) applicable à l'ensemble du cycle de vie d'un produit ont été intégrés en 2008 à la partie des 3 des BPF rassemblant les « Documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication ».



**Figure 2 : Interactions des différents acteurs de la Qualité**

Ces ajouts instaurent une approche fondée sur une connaissance scientifique approfondie et la gestion du risque, ainsi que sur un système de gestion de la qualité approprié.

- L'ICH Q9 donne des directives sur une approche systématique de la gestion du risque qualité (GRQ) qui facilitent le respect des BPF et autres exigences en matière de qualité.

Son champ recouvre : le développement, la fabrication, la distribution et les processus d'inspection et de soumission/ révision, tout au long du cycle de vie des substances actives et des produits finis.

Il propose un inventaire des méthodes et outils de gestion des risques internationalement reconnus, ainsi qu'une liste de leurs applications potentielles.

Les deux principes de base de la GRQ sont :

- L'évaluation du risque qualité doit être basée sur des connaissances scientifiques et avoir pour finalité la protection du patient ;
- Le niveau d'effort, des formalités et de la documentation de la gestion du risque qualité devrait être proportionnel au niveau du risque.



- L'ICH Q10 est un modèle de système qualité pharmaceutique qui peut être mis en œuvre tout au long des différentes étapes du cycle de vie d'un produit. La majeure partie du contenu de l'ICH Q10 applicable aux fabricants fait actuellement partie d'exigences BPF. L'ICH Q10 n'a pas vocation à créer de nouvelles exigences en sus des requis réglementaires actuels.

Les éléments de l'ICH Q10 doivent être appliqués de manière appropriée et proportionnée à chacune des étapes du cycle de vie du produit, reconnaissant ainsi les différences et les objectifs propres à chaque étape.

En ce qui concerne cette ligne directrice, la maîtrise du cycle de vie d'un produit offre des opportunités telles que la mise en place de mécanismes de libération en temps réel par l'instauration « *d'un système qualité pharmaceutique efficace et d'une compréhension du produit et du procédé, incluant l'utilisation des principes de gestion des risques qualité<sup>(9)</sup>* ».



## **SECONDE PARTIE : LE DOSSIER DE LOT ET LA LIBERATION PHARMACEUTIQUE**



## **1. Le dossier de lot et les exigences réglementaires associées dans l'industrie pharmaceutique**

L'objectif en production pharmaceutique est de fabriquer des lots de qualité reproductibles et conformes aux spécifications afin de maîtriser le risque pour le patient. Le dossier de lot (DDL) constitue un document essentiel pour attester de cette conformité.

Il doit être suffisamment détaillé pour permettre de reconstituer avec précision l'ordre de déroulement des opérations. Toutes les remarques pertinentes permettant d'améliorer la connaissance du produit, de perfectionner les opérations de fabrication et justifiant les procédures utilisées ainsi que toutes modifications apportées doivent aussi figurer dans ces dossiers.

### **1.1 Notions réglementaires dans la composition du DDL**

Le dossier de lot est un ensemble de documents et de formulaires renseignés en temps réel lors de la production d'un lot. Il enregistre toutes les données pour chacune des étapes de fabrication et trace les événements ayant eu lieu au cours de la fabrication du lot.

Les BPF définissent le système documentaire d'un fabricant comme suit : « *Le fabricant doit disposer de documents préétablis relatifs aux opérations et aux conditions générales de fabrication et de documents particuliers à la fabrication de chaque lot. Cet ensemble de documents doit permettre de retracer l'historique de chaque lot fabriqué.* »

C'est un document obligatoire, soumis à inspection lors des audits par les autorités de santé.

Selon les BPF en vigueur, il existe des lignes directrices obligatoires. Le chapitre 4 établit l'importance d'une bonne documentation afin d'assurer la conformité aux exigences BPF <sup>(9)</sup> :

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



*« Les documents contenant des instructions doivent être approuvés, signés et datés par les personnes appropriées et autorisées. Le contenu des documents ne doit pas être ambigu et doit être identifiable de façon unique. La date de prise d'effet doit être définie ».*

*« Les documents contenant des instructions doivent être présentés de façon ordonnée et être faciles à vérifier. Le style et la langue des documents doivent correspondre à l'usage prévu. Les procédures, les instructions de travail et les méthodes doivent être écrites dans un style obligatoirement directif ».*

*« Les documents inclus dans le système de gestion de la qualité doivent être régulièrement révisés et tenus à jour ».*

*« Les documents ne doivent pas être manuscrits ; toutefois, lorsqu'un document nécessite l'inscription de données, l'espace qui leur est réservé doit être suffisant ».*

Le Chapitre 4 des BPF s'applique également à définir des bonnes pratiques documentaires, dans la retranscription et la traçabilité des données générées :

*« Les saisies manuscrites doivent être faites de manière claire, lisible et indélébile ».*

*« Les enregistrements doivent être effectués ou finalisés au moment où chaque action est réalisée, de telle sorte que toutes les opérations significatives concernant la fabrication des médicaments puissent être tracées ».*

*« Toute correction apportée à un document doit être signée et datée ; la correction devant permettre la lecture de la mention originale. Le cas échéant, le motif de la correction doit être noté ».*

Le dossier de lot retranscrit l'enregistrement de la réalisation complète de chaque étape significative. Il doit intégrer notamment comme informations des exigences relatives aux API (p. 75, *Partie de II des BPF pour les API*) :

- les dates, et le cas échéant, les horaires ;
- l'identité des principaux équipements utilisés (par exemple, les granulateurs, les sécheurs, les broyeurs, etc.) ;
- l'identification spécifique de chaque lot, comprenant les poids, les mesures et les numéros de lot des matières premières, des intermédiaires, ou de toute matière retraitée utilisée lors de la fabrication ;
- les valeurs réelles enregistrées pour les paramètres critiques du procédé ;



- *tout échantillonnage effectué ;*
- *les signatures des personnes qui réalisent et supervisent directement ou vérifient chaque étape critique du procédé ;*
- *les résultats des contrôles en cours de procédé et des contrôles de laboratoire ;*
- *les rendements réels obtenus aux étapes ou aux moments appropriés ;*
- *la description des articles de conditionnement et d'étiquetage des intermédiaires et des substances actives ;*
- *une étiquette représentative de la substance active ou de l'intermédiaire s'il est commercialisé ;*
- *tout écart constaté, son évaluation, l'enquête menée ou la référence à cette enquête si elle est conservée séparément ;*
- *les résultats des contrôles de libération.*

Selon le chapitre 4 « Documentation » du guide des BPF, le dossier de lot selon les entreprises peut être constitué des éléments suivants :

- Le dossier de fabrication ;
- Le dossier de conditionnement ;
- Le dossier des essais de contrôle de la qualité ;
- Le dossier de libération des lots ;

Le dossier de lot doit également contenir tous les « *enregistrements, données, relevés ou comptes-rendus* » qui renseignent sur l'historique du lot et « *influencent sur la qualité du produit* ».

C'est le document sur lequel un pharmacien responsable de libération s'appuie pour établir que les opérations de fabrication et de conditionnement, les essais de contrôles et les résultats de ces opérations sont conformes aux spécifications de l'AMM (dossier des essais de contrôle de la qualité) afin de libérer le lot sur le marché avant commercialisation (dossier de libération des lots). Il permet d'assurer au patient un risque qualité conforme aux exigences actuelles de la qualité pharmaceutique

## **1.2 Cycle de vie du DDL**

Cette partie traitera de l'usage du dossier de lot durant son cycle de vie au sein d'une entreprise pharmaceutique.

En effet chaque industrie est détentrice d'un format type de dossier de lot et ce afin de garantir l'homogénéité dans son système documentaire. Les entreprises veillent par



ailleurs à établir une chronologie structurée des étapes clés pour un bon enregistrement des données générées en temps réel.

Les dossiers de lot sont créés sous la responsabilité de l'Assurance Qualité, ils répondent aux exigences des BPF et correspondent aux dossiers d'autorisation de mise sur le marché (AMM) des différents donneurs d'ordre.

La production est tenue au courant du contenu du DDL avant de l'utiliser en routine, la production veille à la validation du DDL. L'AQ et dans certain cas le client approuvent les DDL avant leur utilisation.

Le DDL peut être aussi bien un document papier qu'un support informatique (pdf).

Dans le cadre de cette thèse nous nous appuyerons sur le mode de fonctionnement d'une entreprise spécifique.

### 1.2.1 Rédaction

Les masters (dossiers de lot vierges) sont rédigés par les techniciens Industrialisation Produits. Ils sont vérifiés par la Production, approuvés par l'Assurance Qualité (Pharmacien libérateur) et le Donneur d'Ordre selon la criticité (en cas de modification majeure ou nouveau produit par exemple). Ils sont ensuite mis sur le réseau informatique par les assistants administratif du Centre de Données Qualité.

### 1.2.2 Edition

Le service Logistique émet un Ordre de Production (OP) à partir duquel les dossiers de lot sont imprimés. L'OP est ensuite mis à disposition physiquement en zone de production.

Le personnel habilité de chaque service peut imprimer les dossiers de lot respectif à leur domaine d'activité :

- Dossier de Fabrication (DF)

Le service Logistique a la charge de leur impression au niveau de la Centrale de Pesée avant tout démarrage d'une production. Un management visuel des dossiers est établi au moyen d'un code couleur selon la forme galénique concernée.



- Dossier de Conditionnement (DC)

Les chefs d'équipe et les Assistants Administratif de Production du service Conditionnement imprime le DC ainsi que les étiquettes caisses et palettes qui seront employés pour l'expédition.

### 1.2.3 Composition du DDL et services concernés

- Service Fabrication

Une fois les pesées de matières premières du lot effectuées, le DF est plastifié avec ces dernières avant son introduction en zone de production.

Dès lors que la production commence, les DF des lots en cours de fabrication sont rangés dans une armoire identifiée dans le bureau des chefs d'équipe.

A la fin de chaque étape de fabrication et avant le passage à l'étape suivante, le DF déposé par l'opérateur de fabrication est vérifié par l'assistant administratif de fabrication : le DF passe du statut « attente » à celui d'« autorisé » pour procéder à l'étape suivante, après avoir été vérifié par une personne habilitée.

Une fois toute la fabrication terminée, le DF est retourné dans son intégralité dans le bureau des chefs d'équipe pour y être lu intégralement par l'assistant administratif de fabrication puis vérifié par le chef d'équipe. Une fois cette double vérification effectuée le DF complet sera remis au service d'AQ.

- Service Conditionnement

Le DC une fois imprimé est regroupé avec les étiquettes caisses et palettes pour être disposée sur la ligne de conditionnement correspondant à l'OP.

Après les opérations de conditionnement, le conducteur de ligne dépose le DC à l'assistant administratif du conditionnement qui le vérifie dans son intégralité. Le dossier sera par la suite relu par le chef d'équipe pour une vérification finale à 100%. De la même manière que le DF il sera remis par la suite au service d'AQ.

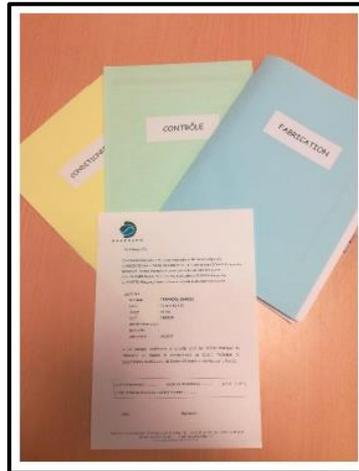
- Service Assurance Qualité

Les DF et DC une fois récupérés sont préparés par l'assistant administratif du Centre de Données Qualité afin de pouvoir procéder à la revue selon la procédure « Libération pharmaceutique des produits ».

Lors de cette étape préparatoire, l'ensemble des documents sont regroupés au sein d'une même pochette où une catégorisation par couleur est à respect, **figure 3** :



- Une pour les documents relatifs au Contrôle Qualité (*verte*) ;
- Une pour le DF (*bleu*) ;
- Une pour le DC (*jaune*) ;
- Le certificat de conformité (*feuille*)



**Figure 3 : Éléments constituant le dossier de lot**

#### 1.2.4 Certificat de Conformité

Le certificat de conformité (CoC) permet de déclarer que le produit répond aux normes ou spécifications requises.

Les éléments qui doivent être inclus dans un CoC sont :

1. Identification du produit.
  - Description du produit couvert par le CoC.
2. Liste de toutes les spécifications que le produit doit respecter.
  - Le CoC doit clairement énumérer chacune des spécifications pour lesquelles le produit doit être testé.
3. Identification de l'importateur ou du fabricant.
  - Le nom, l'adresse postale complète de l'importateur.
4. Coordonnées de la personne qui conserve les dossiers des résultats des tests :
  - Le nom, l'adresse postale complète, l'adresse électronique et le numéro de téléphone de la personne qui conserve les dossiers de test à l'appui de la certification.
5. Date et lieu de fabrication du produit.
  - Le mois et l'année doivent être affichés et la ville, l'état et le pays doivent être identifiés.



6. La ou les dates et le lieu où le produit a été testé pour vérifier sa conformité aux règles de sécurité des produits de consommation :
  - Le(s) lieu(x) des essais et la(les) date(s) des essais ou des rapports d'essais sur lesquels la certification est basée.
7. L'identification de tout laboratoire tiers :
  - Le certificateur doit fournir le nom, l'adresse postale complète et le numéro de téléphone du laboratoire tiers.

La revue des DDL est réalisée selon les urgences de libération déterminées par le service Logistique, tracée dans un tableau de suivi des dossiers.

Avant la revue par le pharmacien libérateur, le dossier de lot peut être revu en intégralité par un technicien Assurance Qualité ou un alternant Assurance Qualité Produits.

#### 1.2.5 Archivage

Afin d'assurer la préservation, la consultation et l'accessibilité des dossiers de lots réalisés, la partie 4 des BPF établit, en plus des bonnes pratiques documentaires, un cadre concernant l'archivage des dossiers de lots, à la fois général et spécifique, au regard de l'importance de leur conservation.

*4.10. Chaque enregistrement doit être clairement défini au regard de l'opération de fabrication à laquelle il se rapporte et à sa localisation. Des contrôles sécurisés doivent être mis en place – et validés s'il y a lieu – afin de s'assurer de l'intégrité des enregistrements pendant toute leur durée d'archivage.*

*4.11. Des exigences spécifiques s'appliquent aux dossiers de lots qui doivent être conservés au moins un an après la date de péremption du lot correspondant, ou au moins cinq ans après la certification du lot par la personne qualifiée – le délai le plus long s'appliquant.*

*Dans le cas des médicaments expérimentaux, les dossiers de lot sont conservés au moins cinq ans après l'achèvement ou l'interruption formelle du dernier essai clinique au cours duquel le lot a été utilisé. D'autres exigences pour l'archivage des documents peuvent être décrites au sein des législations en ce qui concerne des types particuliers de médicament (par exemple, les médicaments de thérapie innovante) et peuvent ainsi requérir des durées d'archivage plus longues pour certains documents. <sup>(9)</sup>*

L'ensemble des dossiers est archivé par la suite dans des boîtes d'archives au sein de l'entreprise selon la procédure en vigueur tout en respectant une durée de conservation en accord avec la réglementation établie ci-dessus. Néanmoins tout moyen d'archivage peut être utilisé à condition que les documents soient rapidement accessibles et puissent être reproduits.

Une fois la date butoir de péremption atteinte, l'élimination de ces boîtes d'archives est réalisée une fois par an. Pour les lots de médicaments expérimentaux, l'accord du Donneur d'Ordre doit être obtenu avant élimination.

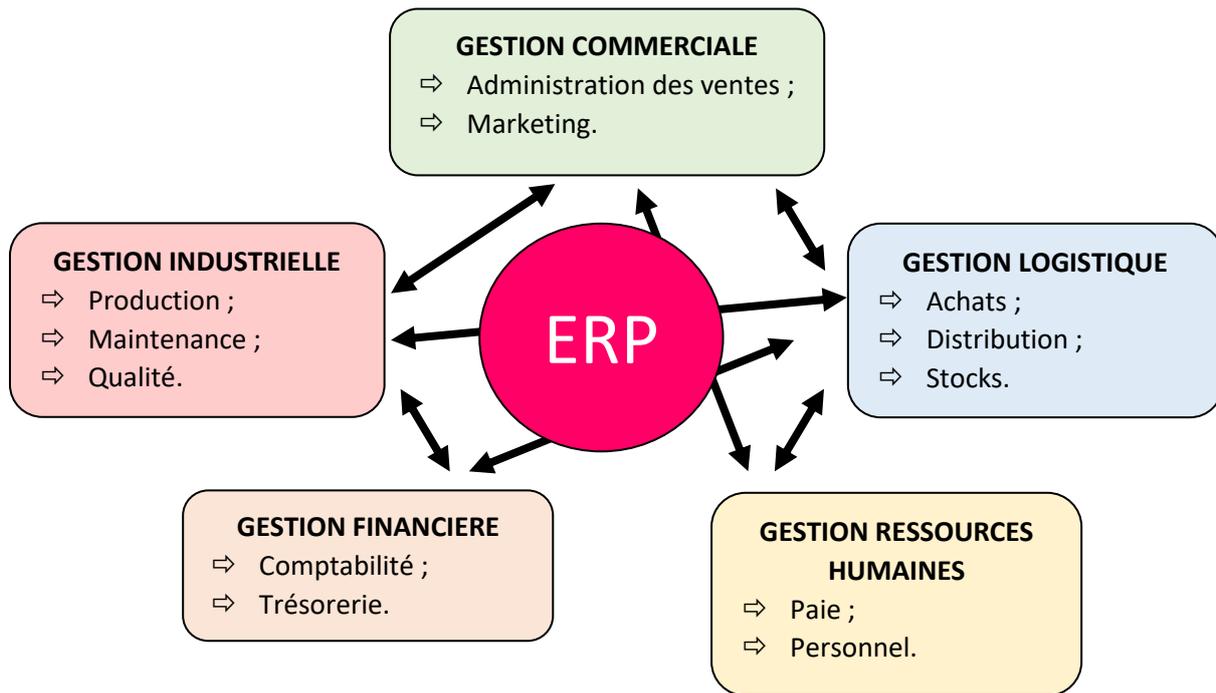
### **1.3 Systèmes informatisés de support**

Le pharmacien libérateur revoit l'intégralité du dossier tout en ayant recours à des systèmes informatisés permettant une modélisation globale du système de production pharmaceutique de l'entreprise, parmi lesquels :

#### **1.3.1 Systems, Applications and Products for data processing**

Il s'agit d'un progiciel de gestion intégré, développé et commercialisé par l'éditeur de ce produit (SAP AG). Un progiciel de gestion intégré (ERP) peut être défini comme un système dans lequel les différentes fonctions de l'entreprise (comptabilité, finances, production, approvisionnement, marketing, ressources humaines, qualité, maintenance, etc.) sont reliées entre elles par l'utilisation d'un système d'information centralisé sur la base d'une configuration client/serveur <sup>(20)</sup>. Ces progiciels permettent de gérer les fonctions transactionnelles de l'entreprise et des fonctions de planification. SAP est un exemple de système ERP employé dans le milieu pharmaceutique.

La spécificité d'un tel système réside dans l'unicité de la donnée et ce quel que soit son exploitation.



**Figure 4 : Rôles et interactions d'un progiciel de gestion intégré**

Il s'agit dès lors de rendre les entreprises plus performantes en améliorant leur gestion interne par : <sup>(21)</sup>

- Une plus grande fiabilité de l'information (unicité) ;
- Une plus grande cohérence entre les fonctions au sein des entreprises :
  - Eviter les ruptures dû au passage d'un système à un autre ;
  - Eviter les redondances (ressaisies, informations identiques, mais exprimée sous des formes différentes,...) ;
- Une réduction des délais (fluidité de l'information) ;
- Une réduction des coûts administratifs (meilleur suivi).

### 1.3.2 Laboratory Information Management System <sup>(22)</sup>

Il s'agit d'un système de gestion des informations de laboratoire assurant un suivi des données associées aux échantillons, aux expériences, aux flux de travail de laboratoire et aux instruments.

Ce progiciel intégré spécialisé optimise les flux de travail et assure le suivi de toutes les informations importantes sur les échantillons, les données, les flux de travail et les résultats d'assurance/contrôle qualité générés chaque jour.

Véritable atout numérique, il permet au sein des laboratoires de gérer activement l'ensemble des procédés de laboratoire, de la maintenance des instruments, de la gestion des échantillons, du personnel et des consommables.

Ses fonctionnalités sont transverses dans le milieu industriel pharmaceutique :

- **Recherche & Développement ;**  
Capacité de collecter, de partager, d'analyser et d'archiver l'ensemble des données scientifiques générées lors du flux de travail.
- **Qualité & Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) ;**  
Le logiciel facilite la mise en conformité aux normes telles que la partie 11 du Titre 21 du Code of Federal Regulations , l'ISO 17025 garants d'un système de gestion de la qualité acceptable à-même de pouvoir fournir des résultats de mise à l'essai et d'étalonnage.  
Les laboratoires qui adhèrent aux directives ALCOA+<sup>1</sup> peuvent compter sur la sécurité du LIMS<sup>2</sup>, la signature électronique et un historique d'expertise complet pour assurer la conformité.
- **Maintenance ;**  
Surveiller l'état des instruments du laboratoire et programmez des travaux et la maintenance afin de maintenir les exigences environnementales pour les solutions, les réactifs, les échantillons.
- **Logistique ;**  
Gère les approvisionnements du stock et les réactifs et peut affecter des alertes de réapprovisionnement automatiques.  
Déterminer un calendrier pour les équipes de travail, de rendre compte des délais d'exécution et d'attribuer des ressources aux projets.

D'un point de vue organisationnel un tel progiciel permet de créer rapidement pour les utilisateurs des flux de travail qui correspondent aux procédés de laboratoire réels, d'automatiser les décisions et les actions et de réduire les interventions nécessaires de la part des utilisateurs. On tend ainsi vers une automatisation de l'entreprise

---

<sup>1</sup> L'acronyme ALCOA énonce un ensemble de principes veillant à garantir l'intégrité des données générées de sortes qu'elles restent attribuables, lisibles, contemporaines, originales, fiables et complètes. Le « + » recommande que celles-ci soient cohérentes, complètes, durables et disponibles.

<sup>2</sup> Un LIMS ou système de gestion des informations de laboratoire est un type de progiciel conçu pour améliorer la productivité et l'efficacité des laboratoires. Il gère par exemple le suivi des données associées aux échantillons et instruments employés lors d'expériences sur l'ensemble des étapes flux de travail en laboratoire.



favorisant le recueil et le partage des données en toute sécurité en temps réel avec des collaborateurs d'un même site industriel au moyen de connexions aux systèmes d'entreprise comme les systèmes de planification des ressources d'entreprise (ERP).

Le pharmacien libérateur pour donner suite à la mobilisation de tels outils sortira les bulletins d'analyses correspondants et réalisera par la suite l'acte de certification pharmaceutique du lot dans SAP.

## **2. Améliorer le circuit d'approbation avant libération**

Cette thèse aborde la revue du dossier de lot comme un pivot de la libération pharmaceutique. Cette revue garantit que l'ensemble des paramètres critiques est maîtrisé et conforme.

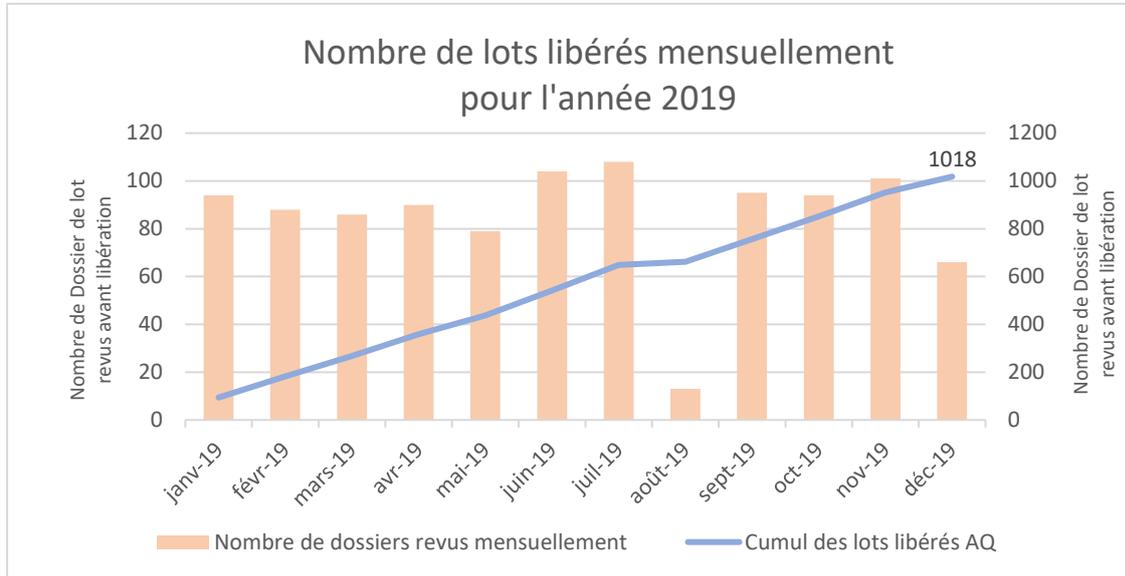
Comme introduit précédemment, le pharmacien est garant de l'acte de libération pharmaceutique et toute réorganisation d'un service au sein du pôle Qualité impacte grandement l'activité des parties prenantes du site.

A travers une étude portant sur une telle réorganisation, au sein d'une entreprise pharmaceutique, nous allons apprécier quels acteurs entrent en ligne de compte et sous quels aspects le DDL peut être un support et un axe d'amélioration.

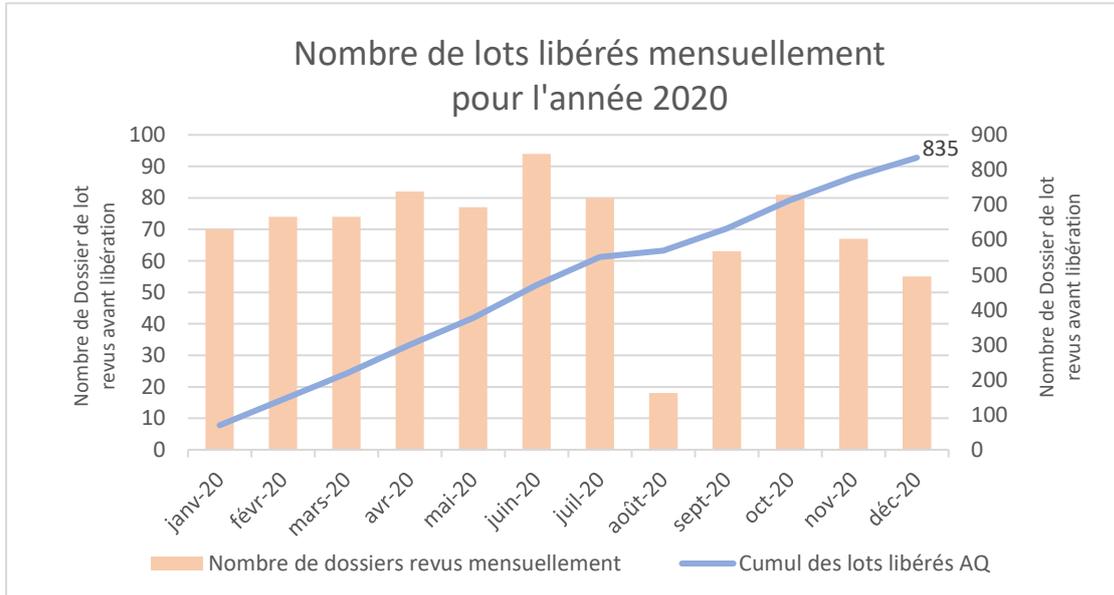


## 2.1 Etat des lieux

Sur une période de deux ans, un suivi a été réalisé sur le nombre mensuel de DDL revus et libérés par le service d'AQ (**graphes 1 & 2**).



**Graphe 1 : Nombre de lots libérés mensuellement en 2019**



**Graphe 2 : Nombre de lots libérés mensuellement en 2020**

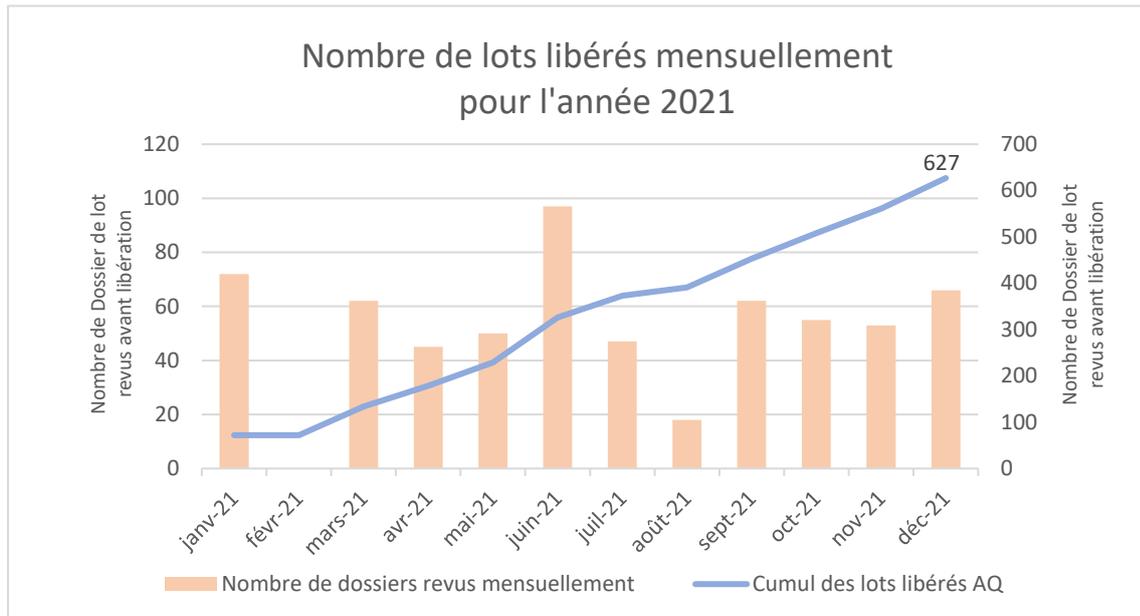
Sur l'année précédant la crise sanitaire et celle de son apparition, une baisse de 18% a été constaté sur le nombre global de lots libérés.

Il est important d'établir un point de départ à partir de cette période, puisque dès la mi-mars 2020, afin de stopper la diffusion exponentielle du virus et pour réduire le plus



possible le nombre de personnes atteintes la population a été confinée et tous les lieux recevant du public et considérés comme non indispensables à la vie du pays ont été fermés.

Les mesures de confinement sont levées entre la mi-mai et la mi-juillet. A la suite d'une nouvelle augmentation du nombre de cas, sur la période allant de novembre 2020 à juin 2021, deux confinements sont déclarés, ainsi que des couvre-feux.



**Graphe 3 : Nombre de lots libérés mensuellement en 2021**

Ces décisions ont entraîné des répercussions tant sur le plan économique et sociale impactant de ce fait l'activité des sites industriels.

Le **graphe 3** retranscrit bien les fluctuations perçues par le service d'AQ en raison des décisions gouvernementales et internes à l'entreprise.

## **2.2 Etude comparative pour actions curatives**

Des changements ont été envisagés afin de palier à cette diminution du nombre de libérations et à la suite de départs du personnel, notamment au service AQ avec la réduction du nombre de pharmaciens libérateurs, divisé par deux entre 2020 et 2021.

La stratégie de l'entreprise a été de réaliser un benchmark, analyse comparative qui permet de mesurer la performance d'une entreprise par rapport à ses concurrentes sur son secteur économique, afin d'en tirer le plus de bénéfices.



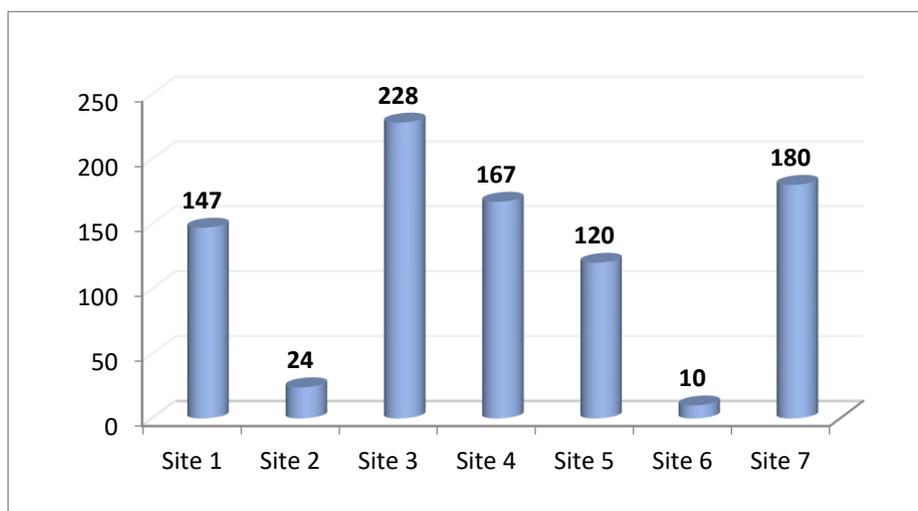
Le groupe auquel est rattachée l'entreprise, sur laquelle se base cette thèse, permet par une collaboration inter-sites une maîtrise et un transfert de savoirs et de savoir-faire dans l'objectif d'une amélioration commune. Un questionnaire a ainsi été distribué à l'ensemble des sites, comportant 28 questions (cf. **annexe 1**) abordant la gestion des flux de dossiers de lot.

Suite aux différents retours des sites, une synthèse portant sur le flux du DDL a été réalisée sur la base des pratiques majoritairement exercées dans le groupe.

### 2.2.1 Le flux des dossiers de lot actuellement en place

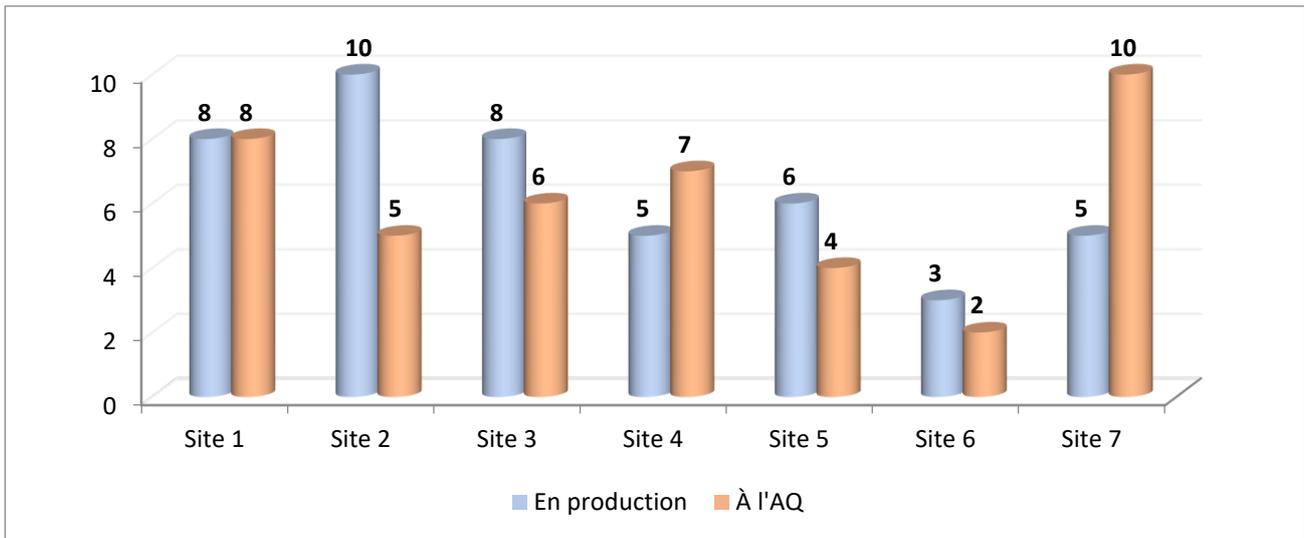
Avant d'effectuer cette étude comparative, il s'agit de s'assurer de la comparabilité des sites et des pratiques entre eux.

Il s'agit dans un premier temps de s'assurer de l'implication de l'AQ dans l'actualisation des DDL, prérequis des BPF. Sur le **graphe 4** figure la répartition des modifications des DDL effectuées par l'AQ sur l'ensemble des sites sur un an.



**Grappe 4 : Nombre moyen par an de DDL mis à jour sur la période 2020-2021**

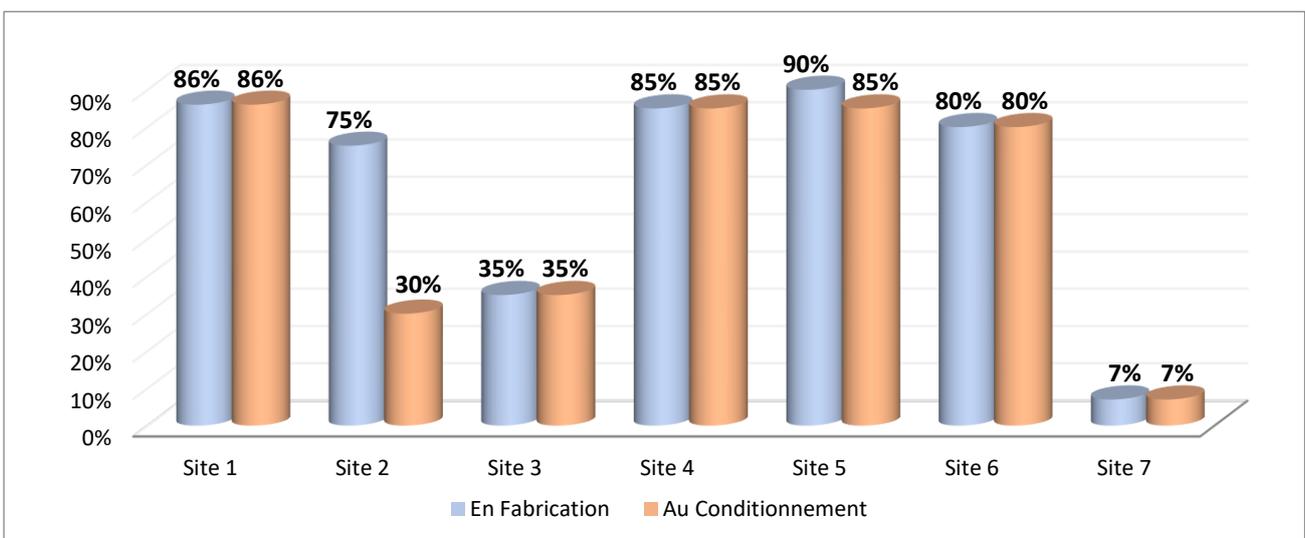
Le **graphe 5** permet d'apprécier le nombre de personnes habilitées à la revue des DDL, par service et par site. Dans le cas présent il s'agit de s'attarder sur les ressources allouées, par service, à la revue des dossiers constituant le DDL. En moyenne 7 personnes sont habilitées en production pour 6 à l'AQ, pharmaciens compris.



**Graphe 5 : Nombre de personnes habilitées à la revue des DDL par service et par Site**

A la suite de cette recontextualisation, il apparaît que les sites ne bénéficient pas tous des mêmes ressources dans la revue et l'actualisation des DDL.

Le **graphe 6** présente le pourcentage de dossier de lot conforme du premier coup. Ce graphique met l'accent sur d'éventuels axes d'amélioration dans la revue des DDL. En effet, bien que certains sites aient un nombre d'effectif inférieur dédié à la revue des dossiers de lots, il n'en demeure pas moins que leur pourcentage de dossiers bons du premier coup soit comparable à celui de sites aux effectifs plus conséquent.



**Graphe 6 : Pourcentage de DDL bon du 1<sup>er</sup> coup**



Le processus de libération d'un lot se fait souvent avec au minimum un point bloquant, dont les 2 principaux rencontrés sont :

- l'attente des résultats du contrôle qualité ;
- l'attente du traitement d'une déviation.

Pour faire diminuer le nombre de DDL non bon du 1<sup>er</sup> coup plusieurs actions ont été instaurées sur différents sites :

- Formation des relecteurs par la revue de plusieurs DDL en double ;
- Environ 50% des sites du Groupe ont mis en place des check-lists facilitant la relecture du DDL et les points critiques.

Il a été recommandé de réaliser une seule revue à 100% par la production et les prochains relecteurs emploieront une check-list répertoriant les points critiques.

Après la libération d'un lot, les dossiers de lot sont archivés en format électronique sur l'intranet pour une durée indéterminée et dans une salle dédiée au format papier pour une durée de 6 ans en moyenne ou pour une durée définie par les cahiers des charges signés avec les clients.

### 2.2.2 Axes d'amélioration retenus

Deux points d'amélioration ont été soulevés durant cet échange comparatif pour préserver une activité constante :

- La réalisation d'une check-list « Libération » spécifique afin de partager les tâches de relecture.  
Les pharmaciens quant à eux seront assistés d'une check-list afin de cibler les points critiques, préalablement identifiés via une cartographie des processus de fabrication et d'élaboration du Ddl.
- Prioriser les revues au moyen d'une réorganisation de l'espace de travail du service assurance qualité.

Après une étude rapide des goulots d'étranglements des flux du service, il a été mis en évidence que la cause principale résidait dans le fait que beaucoup de dossiers attendent leurs mises à disposition pour libération pour les raisons suivantes :

- retards importants dans la relecture des dossiers,
- déviations en cours d'investigation.



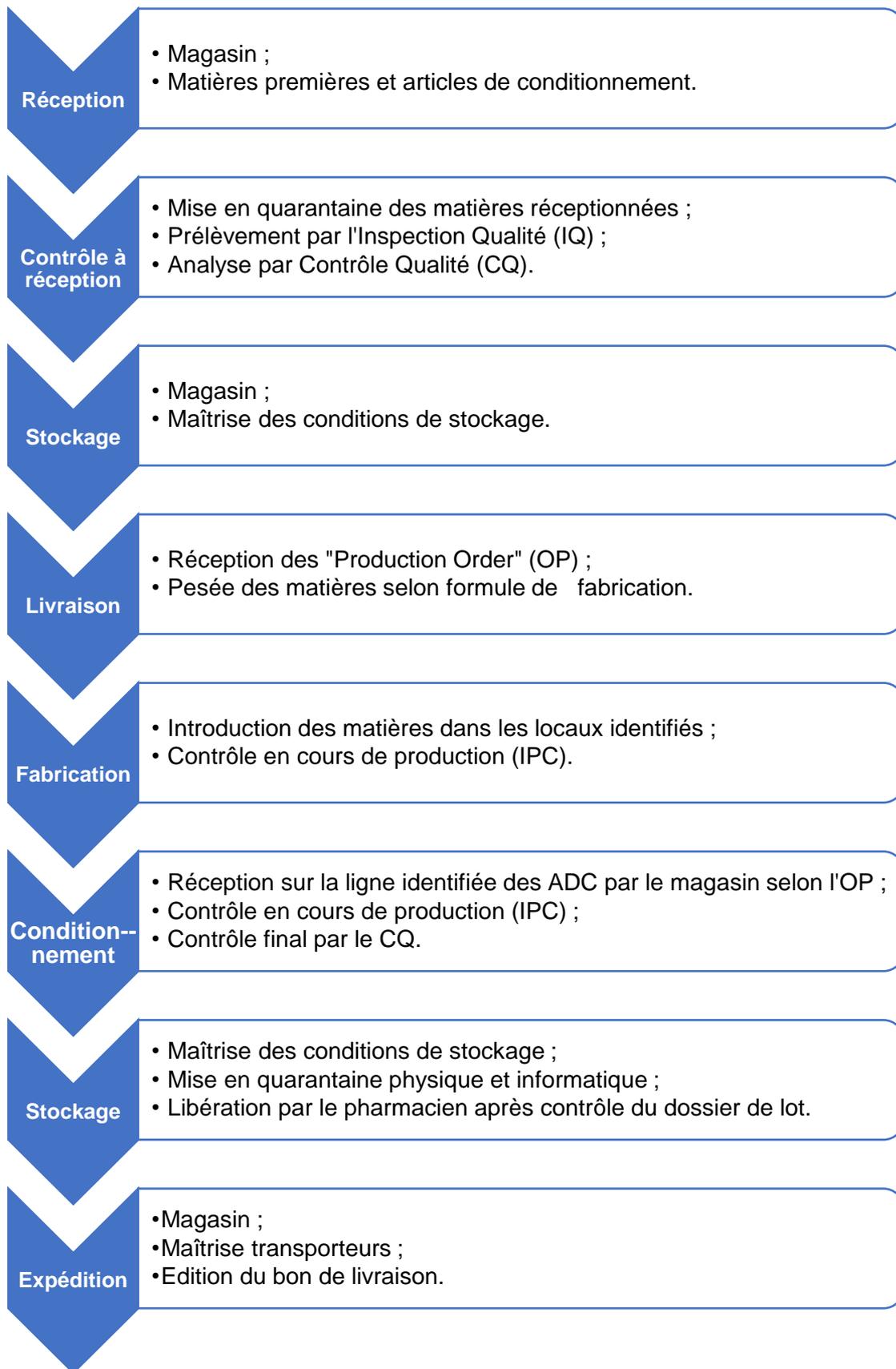
### **3. Réalisation d'une Check-list**

Afin de gagner du temps et de regrouper l'ensemble des informations nécessaires pour réaliser la libération pharmaceutique, le projet de réaliser une check-list a été initié.

Au regard du nombre réduit de pharmacien libérateur au sein du service AQ, un gain de temps est à obtenir au niveau de la relecture du dossier de lot par le pharmacien libérateur. Il s'agit dès lors de préserver le nombre de dossier revu et libéré tout en maintenant un bon niveau de conformité.

#### **3.1 Identification et clarification des flux**

Dans l'objectif de réaliser une check-list, il est primordial d'identifier les éléments composants le flux de production de manière générale (cf. **Figure 5**).



**Figure 5 : Flux de production global d'une entreprise pharmaceutique**



Du fait du large panel de formes galéniques fabriquées par le site, il est nécessaire d'approfondir les diverses étapes influant sur la constitution du dossier de lot.

Des précisions seront apportées en s'appuyant sur les composantes du dossier de lot lors des étapes clés de son élaboration.

Parmi les éléments composant le dossier de lot, on trouve :

- ✓ Dossier de fabrication du lot ;
- ✓ Dossier de conditionnement du lot ;
- ✓ Bulletin de contrôle des matières premières et articles de conditionnement ;
- ✓ Bulletin de contrôle du produit fini.

Dans un second temps le flux de réalisation du dossier de lot a été établi conjointement avec l'ensemble des services concernés. Une approche plus spécifique a donc été instaurée auprès des différents départements. Une représentation visuelle des différents flux participant à la constitution du dossier de lot a donc été réalisée dans le but d'acquérir une vision plus précise quant aux étapes critiques. La **figure 6** retranscrit les étapes de revues critiques pour le département de production, la **figure 7** pour le département du conditionnement et la **figure 8** et **9** pour les départements du contrôle qualité et de l'assurance qualité.

Chaque étape apporte de la valeur ajoutée au contrôle du produit, pour en permettre la libération. Si ce flux n'est pas sous contrôle, le processus de libération des produits sera affecté et tout le personnel accordera plus de temps et d'énergie à en compenser les dysfonctionnements.



### 3.1.1 Fabrication

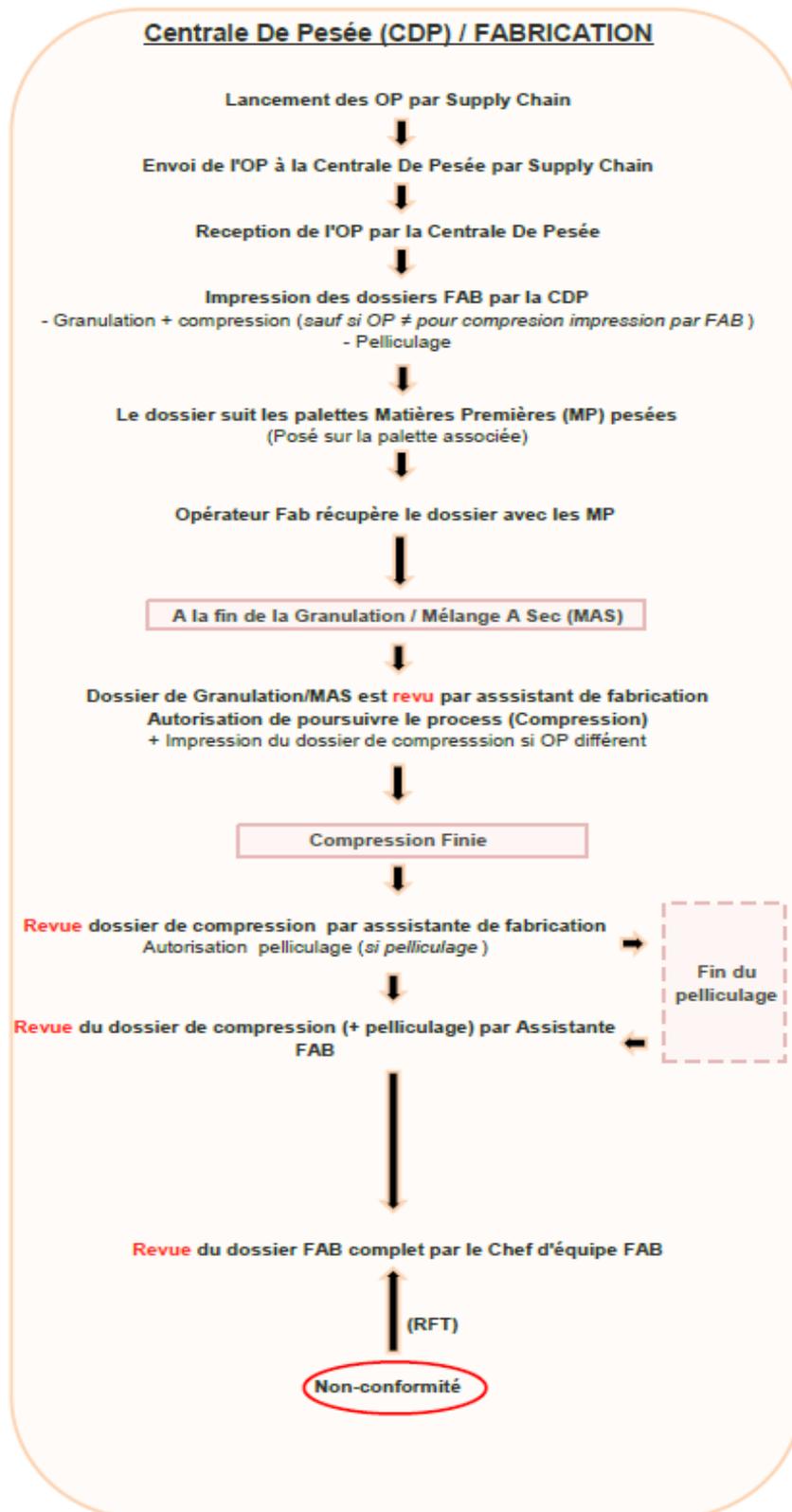


Figure 6 : Flux d'élaboration du dossier de fabrication



### 3.1.2 Conditionnement

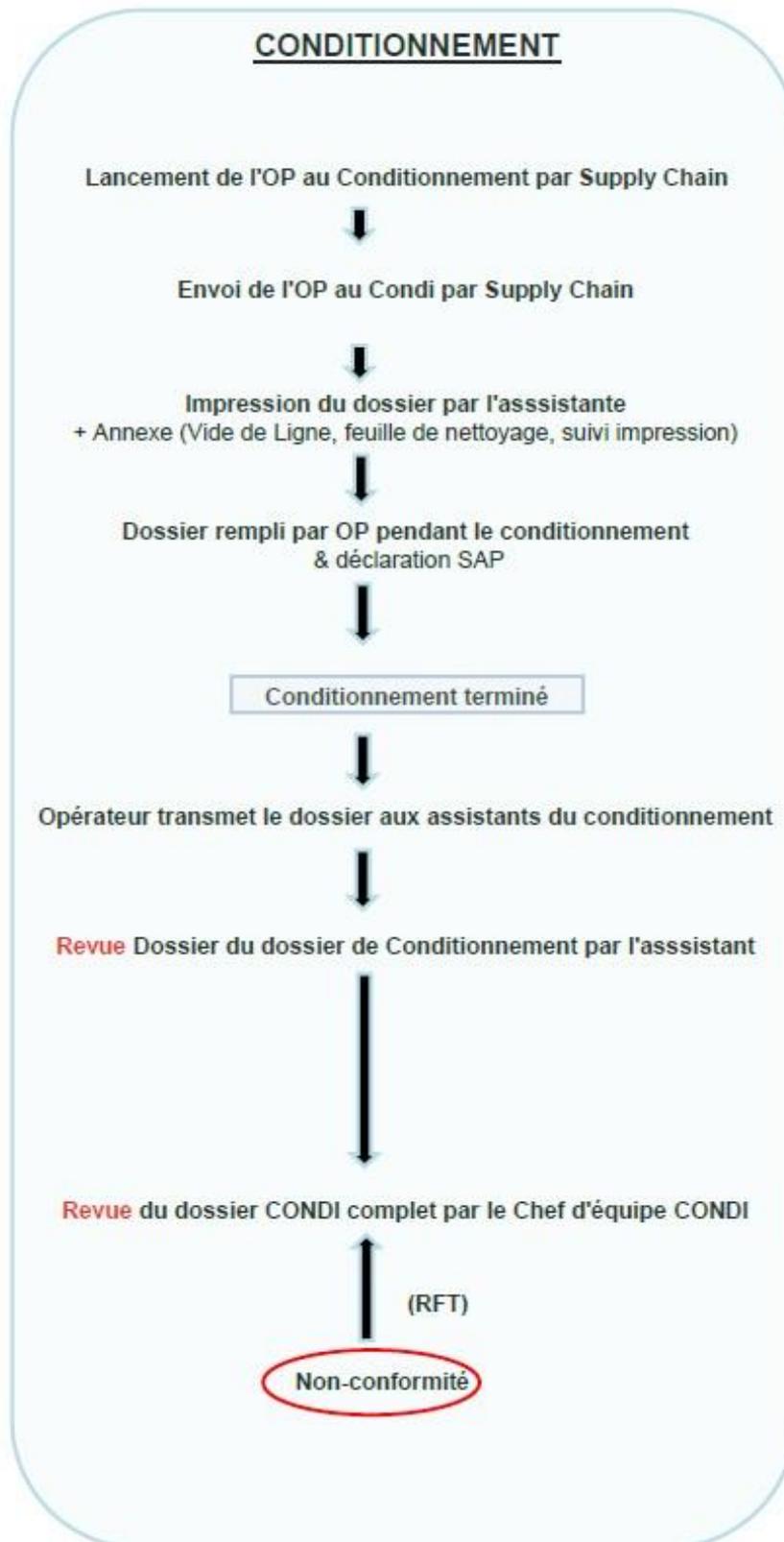


Figure 7 : Flux d'élaboration du dossier de conditionnement

### 3.1.3 Contrôle qualité

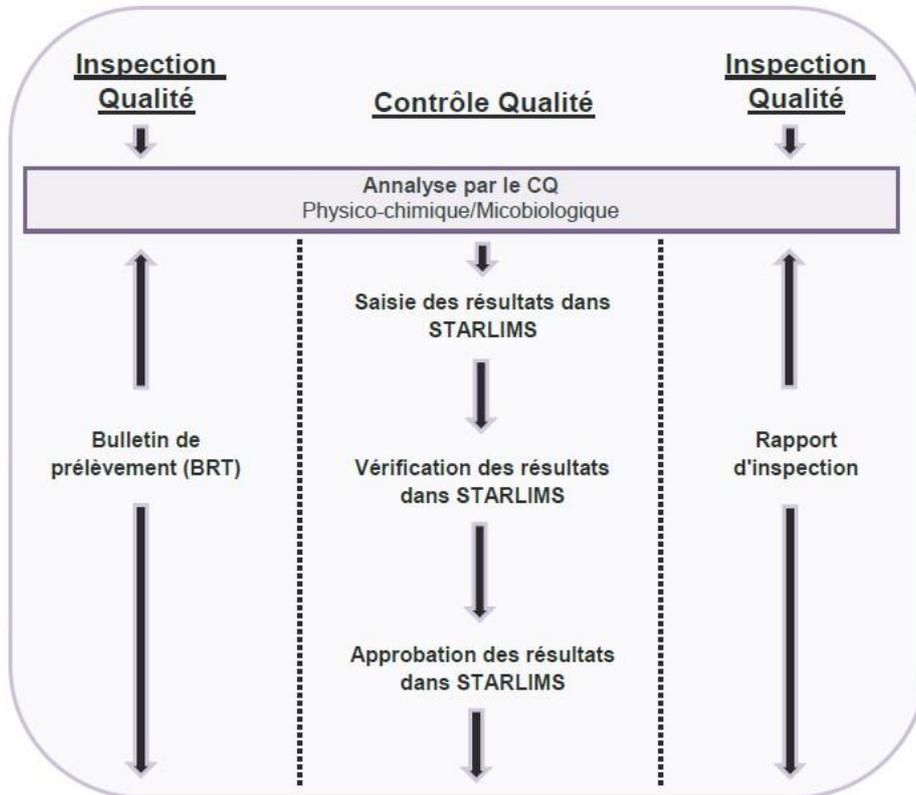


Figure 8 : Réalisation des prélèvements et analyses par le service CQ

### 3.1.4 Assurance Qualité



Figure 9 : Etape de libération du DDL après relecture par le service AQ



La clarification des acteurs, des besoins entrants, des livrables des délais est essentielle. La concertation collégiale de l'ensemble des services durant ce projet a permis de redéfinir les responsabilités de relecture par les services. Ces éléments permettent d'établir une situation idéale, des indicateurs de performance et un système de pilotage adapté.

Ainsi l'expertise s'est vue être maintenue et renforcée par un gain de temps conséquent au sein des divers départements.

Les revues anciennement trop générales ont pu être redéfinies afin de gagner en précision à chaque étape par une départementalisation des compétences et connaissances. Ainsi, toutes les tâches sont organisées logiquement et toutes celles qui présentent certaines similitudes peuvent être regroupées au même moment. Tout cela génère un processus de spécialisation auprès des différents départements désormais davantage experts dans leur domaine ce qui contribue à améliorer les niveaux de productivité.

La départementalisation par processus associe des activités en fonction des étapes ou phases dans lesquelles s'effectue un processus de production. En se spécialisant dans chaque phase du processus, on obtient des gains de temps et une efficacité accrue.

Les avantages recherchés dans l'élaboration d'un flux de réalisation du DDL plus spécifique et de sa mise en application sont :

- Mieux comprendre et appliquer la répartition des tâches et des fonctions par une représentation logique de l'organisation de l'entreprise
- Augmenter l'efficacité des tâches, en permettant à l'équipe de travail de mieux comprendre ses fonctions. Accroître l'expérience et les compétences des travailleurs afin d'améliorer la qualité du travail.
- Permettre une meilleure organisation de la structure de l'entreprise et un contrôle plus efficace.

Le dossier de lot agit comme une passerelle entre les différents services, désormais davantage experts de leur domaine d'activité.



L'ensemble des processus validé a permis d'établir au sein de la procédure : « Libération Pharmaceutique des produits » un « Document de décision d'un lot de production » (**figure 10**).

Jusqu'à présent 5 revues sont réalisées avant la relecture définitive par le pharmacien libérateur.

**Spécialité :**

**Client :**

**Lot :**

COMPOSITION DU DOSSIER	OUI	NA
Dossier de Fabrication	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dossier de Conditionnement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fiche de transfert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bulletin d'analyse de produit fini	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bulletin d'analyse du PA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bulletin d'examen prélèvement, <u>nb</u> :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Echantillon client	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rapport d'inspection, <u>nb</u> :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres (préciser):	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anomalie(s):	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Attestation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rapport de production pour les lots sérialisés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Exportation des NS pour les lots sérialisés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Figure 10 : Document de décision d'un lot de production**

Au moyen du document préétabli, des précisions sont apportées sur les éléments dans l'encart rouge de la **figure 10** afin que le pharmacien ait une vue d'ensemble sur les différents points critiques des processus de production (fabrication et conditionnement) et de contrôle qualité.

Autour de ces thématiques généralisées, il s'agit de cibler les points clés. L'identification des éléments essentiels à la libération a été établie selon une approche de gestion du risque qualité.

### **3.2 Identification et classification des paramètres critiques au moyen de l'ICH Q9**

Selon l'ICH Q9, le processus de priorisation des paramètres repose sur des décisions scientifiques et pratiques. Une gestion efficace du risque qualité peut faciliter une meilleure prise de décision plus étayée.

L'annexe I de la Partie III des BPF : « Méthodes et outils de la gestion des risques qualité » établit les outils principaux qui peuvent être employés par l'industrie et par les autorités compétentes pour gérer le risque qualité.

### 3.2.1 L'outil du Risk Ranking and Filtering

L'analyse préliminaire des dangers est couramment utilisée dans les premières étapes du développement d'un projet lorsque peu d'informations ou de détails ou de procédures opératoires sont disponibles.

L'outil *Risk Ranking and Filtering* qui consiste à décomposer un risque en autant de composantes nécessaires pour capter les facteurs impliqués dans ce risque permet de comparer et hiérarchiser les risques. Cet outil est utilisé d'une part dans le cadre de la conception de locaux, de procédés ou de produits, d'autre part dans l'évaluation de différents types de dangers liés à un type de produit, une classe de produits ou à un produit particulier. Dans le cas qui nous concerne, l'outil *Risk Ranking and Filtering* est appliqué pour catégoriser et classifier l'importance et la criticité des informations nécessaire à la libération pharmaceutique.

Le Risk ranking and filtering se déroule en six principales étapes :

- 1) Identifier les critères qualitatifs ou quantitatifs à combiner, selon le nombre d'axes souhaités,
- 2) Créer la matrice ;
- 3) Définir le curseur, ou niveau d'acceptabilité ;
- 4) Coter, pour chaque élément, sa combinaison de critères ;
- 5) Positionner chaque élément dans la matrice ;
- 6) Accepter ou refuser le risque en fonction de la position du curseur.

Pour l'ensemble des critères d'évaluation retenus, l'accent est mis sur l'importance et la criticité des données générées du point de vue :

- ✓ De la Qualité du Produit ;
- ✓ Des Procédés ;
- ✓ De la Conformité des normes et de la réglementation.



Le **tableau 1** suivant établit les règles de cotation des paramètres.

**Tableau 1 : Grille de cotation des paramètres (P)**

Influence de la catégorie sur le critère évalué	Coefficient de pondération	Désignation
Mineur	1	DéTECTABLE
Majeur	3	DéTECTABLE après contrôle
Critique	5	Non détectable

Les informations nécessaires pour la libération sont évaluées selon les critères établis par les pharmaciens libérateurs (**tableau 2**).

**Tableau 2 : Grille de cotation des critères évalués (C)**

Criticité des paramètres	Coefficient de pondération	Désignation
Faible	2	Sans impact qualité produit et patient
Moyen	4	Impact qualité produit et patient potentiel
Elevé	6	Impact qualité produit et patient

Après regroupement des informations auprès des différents services, la liste de critères suivante a été dressée, avec comme critères majeurs :

- La traçabilité
  - Identification de l'opérateur et du vérificateur sur le DDL
  - Présence de la date de réalisation
  - Mise en application des principes de Data Integrity <sup>(23)</sup> qui s'appuie sur le principe de l'ALCOA pour garantir l'intégrité des données.  
Pour s'assurer de la bonne intégrité des données, le pharmacien doit s'assurer que les informations retranscrites sont :
    - ✓ **Attribuables** : il est possible d'identifier la personne ou le système à l'origine de la création de la donnée ou d'une action sur elle.
    - ✓ **Lisibles** : la donnée doit tout le temps être lisible pour être interprétée, peu importe son stade, c'est-à-dire que les personnes pouvant accéder à la donnée doivent pouvoir la lire,



que la donnée soit archivée depuis 5 ans ou qu'elle ait été créée il y a 2 minutes.

- ✓ **Contemporaine** : l'enregistrement de la donnée doit être réalisé au moment le plus proche de sa génération. Il peut être effectué par un système automatique (relevé de la température ou horodateur, par exemple). Dans ce cas, les données sont enregistrées en quasi-instantané de leur création.
- ✓ **Originale** : la donnée doit rester dans son état original ou alors être certifiée « conforme ».
- ✓ **Exacte** : la donnée ne présente pas d'erreur et toutes les modifications sont enregistrées.

Ces principes s'appliquent aux données mais aussi aux métadonnées<sup>1</sup> qui peuvent être rattachées à chaque donnée.

- Spécifications
  - Respect des spécifications techniques et analytiques
  - Conformité des données pré-enregistrées dans le Lims
  - Paramètres critiques à libération (dossier AMM)
  - Rapport de l'Inspection Qualité (IQ) et respect des Niveaux de Qualité Acceptable (NQA)
- Désignation du produit
  - N° de code article
  - N° de lot
  - N° de lot + n° de code article
- Rendement effectif et performance
  - Nombre de comprimés produits
  - Masse de mélange finale
  - Respect de la durée des étapes de production
- Sérialisation
  - Nombre de caisses sérialisées
  - Bilan de réconciliation

Une fois le traitement des données réalisé par les services définis en **figures 6, 7, 8** et **9** et les paramètres essentiels identifiés, chaque paramètre est côté, afin de prioriser

---

<sup>1</sup> Une métadonnée est une information complémentaire à la donnée, avec pour objectif son interprétation et sa compréhension totale.



les informations à reporter dans la check-list. La cotation est réalisée au moyen du **tableau 1** « P » et du **tableau 2** « C », en calculant le produit P x C.

Le total permet ainsi d'identifier au moyen du seuil d'inclusion, les données à faire figurer en priorité dans la check-list.

**Tableau 3 : Identification des paramètres à inclure dans la check-list**

			Qualité produit			Procédés			Conformité (Réglementation)			Total	
			1	3	5	1	3	5	1	3	5		
Coefficient de pondération			1	3	5	1	3	5	1	3	5		
TRACABILITE	Identification Opérateur & Vérificateur	2	6									33	
		4				12					15		
		6											
	Date de réalisation	2	2				6						26
		4									18		
		6											
Principes de Data Integrity (numérisation)	2											80	
	4									20			
	6			30			30						
SPECIFICATIONS	Bonnes spécifications techniques et analytiques	2										24	
		4	12										
		6			6			6					
	Données pré-enregistrées dans le Lims conformes	2											16
		4				4							
		6			6			6					
	Paramètres critiques à libération	2											66
		4											
		6		18			18				30		
	Rapport de l'IQ respect des NQA	2											46
		4				4				12			
		6			30								



DESIGNATION	N° de code article	2				6					30
		4	12					12			
		6									
	N° de lot	2									30
		4									
		6	18		6			6			
	N° de lot + code article	2									60
		4				12					
		6		30					18		
RENDEMENT	Nb. de comprimés produits	2								66	
		4									
		6	18				30		18		
	MMF	2								62	
		4	12						20		
		6					30				
	Durée des étapes de production	2		10					10	32	
		4				12					
		6									
SERIALISATION	Nb. de caisses sérialisées	2						6	46		
		4		20		20					
		6									
	Bilan de réconciliation	2								60	
		4		20		20		20			
		6									

Une fois cette étape réalisée, les éléments à prendre en considération sont étudiés en comparant chaque catégorie et en veillant à ce que les paramètres (cf. **tableau 3**) soient présents dans la check-list selon l'ordre de priorité défini par les seuils d'inclusion suivants :

- Critique (score  $60 \leq \dots < 90$ ) : Essentiel - Rouge
- Majeur (score  $30 \leq \dots < 60$ ) : Secondaire - Orange
- Mineur (score  $6 \leq \dots < 30$ ) : Facultatif - Vert



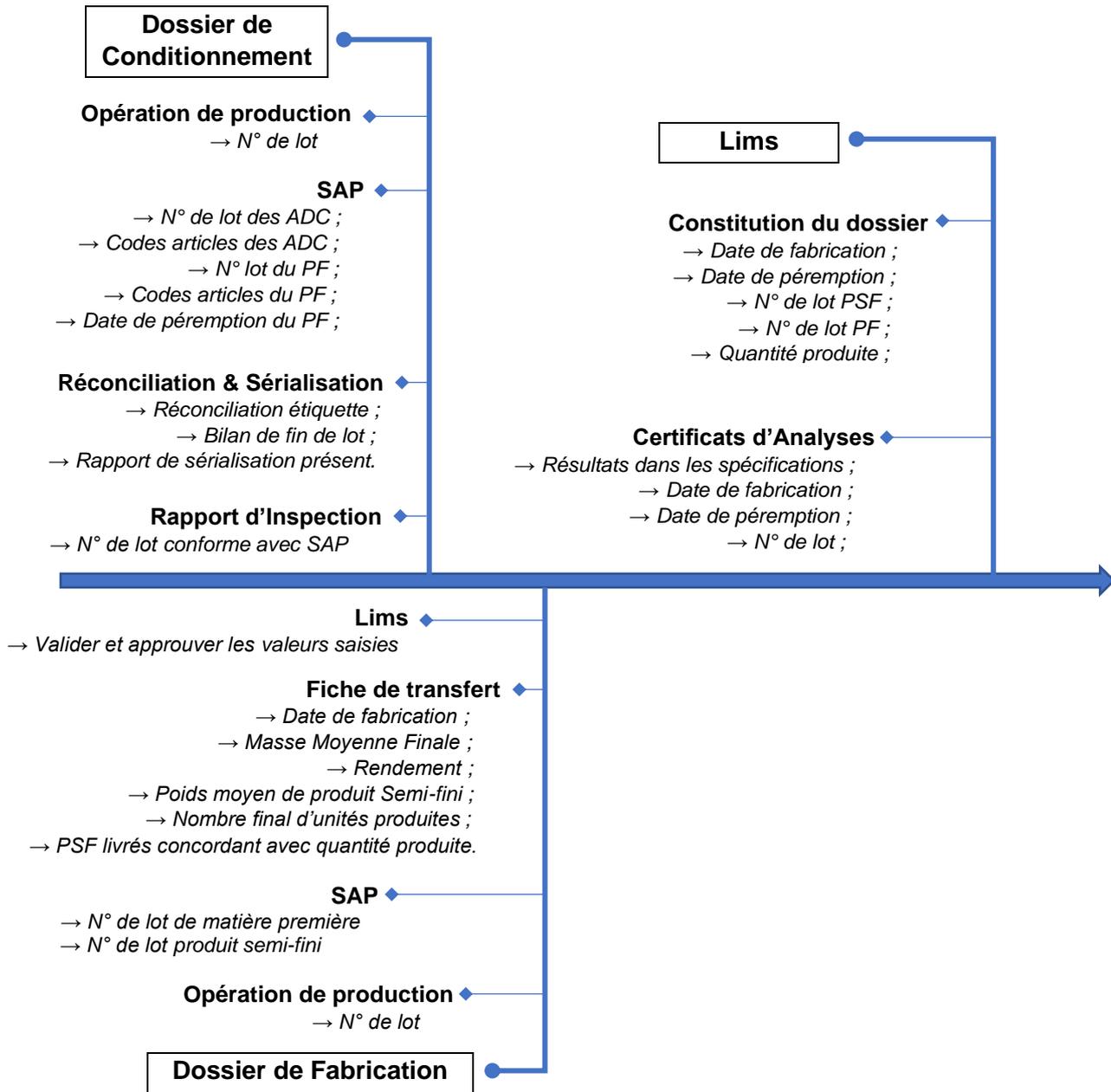
La check-list est un moyen de balayer rapidement l'ensemble des informations importantes de chaque catégorie. Il est primordial qu'elle s'agence autour des éléments qui ont été mis en avant lors de cette analyse de risque.

L'emploi d'un tel outil de gestion du risque est gage d'une approche tant bien rationnelle que systématique. Néanmoins il est important de préciser que cet outil seul ne peut traiter de la complexité de chacun des paramètres retenus. La « date », par exemple, qui a une cote de 26, c'est-à-dire qui est d'une priorité mineure, est pourtant un paramètre impératif à renseigner et doit impérativement apparaître dans la check-list. C'est pourquoi il a été décidé de privilégier, quand cela était possible, de regrouper de tels paramètres sous l'égide d'un même principe plus général (Data Integrity, etc.).

### 3.2.2 Vers une nouvelle trame du document de décision d'un lot de production

L'ensemble des services intervenants dans l'élaboration du dossier de lot ont par la suite été sollicités à la lumière de cette étude. Dans le but de fournir les éléments répondant aux critères établis dans le **tableau 3**, afin d'élaborer une check-list.

La remontée des informations de chaque service a ainsi permis d'établir une liste exhaustive des paramètres à prendre en considération avant libération (**figure 11**).



**Figure 11 : Paramètres retenus après l'Analyse de Risque**

Après identification et compartimentation des informations prioritaires il ne reste plus qu'à mettre en page ladite check-list sous le nom de « Document de décision pour acceptation d'un lot de production » (**annexe 2**).

## **4. Réorganisation de l'espace de travail**

L'analyse inter-entreprise de la *section 2.2* a montré également la nécessité de réorganiser l'espace de travail du service assurance qualité. Notamment lors de l'étape de centralisation des documents constituant le DDL.

### **4.1 Etat des lieux**

Au moyen d'un planning de priorisation des libérations, les services de la chaîne d'approvisionnement, de la gestion du planning et de la qualité bénéficient d'une vue d'ensemble sur l'état d'avancement de la production des lots à libérer.

Après fin de l'étape de fabrication et de conditionnement, les assistants de chacun de ces deux services effectuent une première relecture de leur dossier respectif. Conjointement à cette étape, des bulletins d'analyse ainsi que des rapports d'inspections sont réalisés par le service d'Inspection Qualité.

Les dossiers sont par la suite centralisés au niveau du Centre de Donnée Qualité, de manière fractionnée :

1. Dossier de fabrication + Bulletin d'analyse
2. Dossier de Conditionnement + Bulletin d'analyse + Rapport d'inspection

La constitution et la relecture des dossiers s'effectuent en deux temps visibles sur la **figure 12**.



**Figure 12 : Armoire des dossiers en attente de revue (Centre de Données Qualité)**

Le rangement des dossiers de la **figure 12**, effectué en deux temps ne permet pas un travail efficace et requiert une optimisation du procédé de centralisation et de relecture des éléments constituant le DDL.



Un axe d'amélioration a été proposé afin de réaliser la revue des dossiers de lots en flux tendu et permettre au pharmacien libérateur, au moyen d'un management visuel, d'avoir une prise de connaissance rapide sur l'état d'avancement des dossiers de lots au sein du département de l'Assurance Qualité.

#### **4.2 La méthode des 5 « S » pour améliorer les conditions de travail**

Le terme « 5S » désigne une démarche dont le sigle qui renvoie aux initiales communes des cinq verbes d'action *Seiri, Seiton, Seiso, Seiketsu, Shitsuke* qui signifient en japonais trier, ranger, nettoyer, standardiser, progresser.

Les 5S sont une méthode pragmatique et très concrète de l'amélioration de l'existant à partir des idées et de la participation des acteurs du terrain, puis plus généralement de l'ensemble du personnel <sup>(24)</sup>.

Son application au « poste de travail » signifie que cette méthode est appliquée sur tout lieu où l'on effectue son travail, à savoir une machine, un établi, un bureau, une zone dans un entrepôt, un magasin de stockage. Les cinq verbes d'action, ainsi que l'ordre dans lequel ils sont énumérés, forment tout à la fois un moyen mnémotechnique et un mode d'emploi.

##### **❖ SEIRI — SUPPRIMER L'INUTILE**

Le *seiri* consiste à trier et à ne conserver que le strict nécessaire sur le poste de travail et se débarrasser du reste. Un poste de travail encombré ne favorise pas la qualité, car les risques de confusion ou d'oubli sont importants.

##### **⇒ Applications dans les bureaux**

Les armoires et étagères encombrées de piles de dossiers et autres papiers en vrac ne favorisent pas une recherche performante, sans compter que le gaspillage de place est fonction du système de classement, de l'ordre et de la rigueur avec lesquels dossiers et documents sont tenus et classés. L'application du *seiri* dans les bureaux vise à faciliter la localisation immédiate d'un document ou d'une information et à supprimer les copies multiples, ainsi que toute erreur ou confusion.

## ❖ SEITON – SITUER, RANGER

Le but du *seiton* est de déterminer une place pour ranger les choses utiles, de manière à être la plus fonctionnelle possible. Le *seiton* se concrétise par un « rangement » permettant de visualiser et/ou situer facilement les objets : « une place pour chaque chose et chaque chose à sa place ».

L'identification claire et la disposition judicieuse des choses indispensables sont un moyen de :

- ✓ Réduire les recherches et les déplacements inutiles ;
- ✓ Eviter les erreurs et confusions.

⇒ Applications dans les bureaux

La mise en commun et le partage de documentation, ainsi que leur rangement maîtrisé, permettent en général :

- d'accélérer la recherche puisque le lieu unique de rangement est connu de tous ;
- de limiter les risques liés à la gestion des mises à jour.



Figure 13 : Armoire des dossiers en attente de revue après instauration du 5s .

La mise en application de cet outil au sein du département AQ, se traduit désormais par une revue pro-active des dossiers de lots. Cette dernière est réalisée en 4 temps. Sur la **figure 13** les numéros correspondent à l'état d'avancement de la revue des dossiers :



1. Dossiers de lot incomplets, constitué du dossier de fabrication (position n°1, Figure 13) ;
2. Dossiers de lot revus partiellement (position n°2, Figure 13). Découle de la précédente étape, pour laquelle l'un des dossiers a été relu par un assistant ou un apprenti du service AQ.
3. Dossiers complets (position n°3, Figure 13). Il peut s'agir d'un dossier provenant de la section ② préalablement revu et pour lequel son dossier de conditionnement et son Rapport d'Inspection viennent d'être transmis au service AQ.  
Il est envisageable que le dossier de fabrication et de conditionnement soient transmis par leurs services respectifs au même moment.
4. Dossiers à libérer (position n°4, Figure 13) : dossiers dont la revue a été réalisée dans leur globalité et pour lesquels tous événements qualité ont été enregistrés et clôturés.

Par cette nouvelle disposition les chargés de la relecture (assistants et apprentis AQ) peuvent anticiper les dossiers requérant plus de temps pour la relecture, tels que les produits avec des étapes longues ou supplémentaires nécessaires à leur fabrication (granulation, pelliculage).

Le pharmacien libérateur quant à lui peut établir les priorités de relecture et anticiper le temps à octroyer pour la libération visuellement.

❖ **SEISO** – NETTOYER, faire scintiller

Le *seiso* vise la tenue du poste et de son environnement en termes de propreté.

❖ **SEIKETSU** — STANDARDISER

Cette quatrième étape vise à standardiser et respecter les 3 actions S précédentes. Par un ensemble de règles, le *seiketsu* aide à combattre la tendance naturelle au laisser-aller et le retour aux vieilles habitudes. Le *seiketsu* permet de simplifier la compréhension du poste et de son environnement, par exemple en privilégiant les aides visuelles.

⇒ Applications dans les bureaux

Le management visuel a été enrichi par l'instauration d'un système de cotation et de vignettes d'identification de la criticité (aide visuelle selon le principe du *seiseku*) pour optimiser la gestion des anomalies. En effet selon les BPF, tout écart aux attendus, tout dysfonctionnement sont déclarés comme une « déviation ».

Chaque déviation doit être l'objet d'investigations qui doivent conduire à la mise en place d'actions correctives et d'actions préventives (CAPA) afin d'éviter la récurrence de la même déviation.

Ainsi, un produit ne pourra être libéré que si le processus par lequel il est passé n'a pas subi de déviation ou si dans en cas de déviations l'impact de celles-ci a été évalué et des CAPA ont été mises en œuvre.

Les anomalies sont désormais identifiées à l'aide de pastilles de différentes couleurs en fonction de leur criticité (aide visuelle selon le principe du *seiseku*) et traitées en fonction de l'ordre de priorité défini par leur criticité, dans les délais suivants :

- dès réception pour les Anomalies Critiques et/ou bloquantes, identifiées par une pastille rouge
- sous 48 heures pour les Anomalies Majeures ou Mineures, les Observations et les Anomalies non-bloquantes, identifiées par une pastille jaune.

❖ **SHITSUKE** — SUIVRE et faire évoluer

Finalement, pour faire vivre les quatre premiers S, il faut les stabiliser et les maintenir. Il faut surveiller régulièrement l'application des règles, les remettre en mémoire, en corriger les dérives mais aussi les faire évoluer en fonction des progrès accomplis.

Le suivi des 5S se traduit par la réalisation d'auto-évaluations, la promotion de l'esprit d'équipe, l'institution de règles de comportement, la mise en place d'une bonne communication

Ces améliorations doivent conduire à la mise à jour des règles, des normes et des référentiels de suivi.

## **5. Le Dossier de lot, pivot de l'activité pharmaceutique**

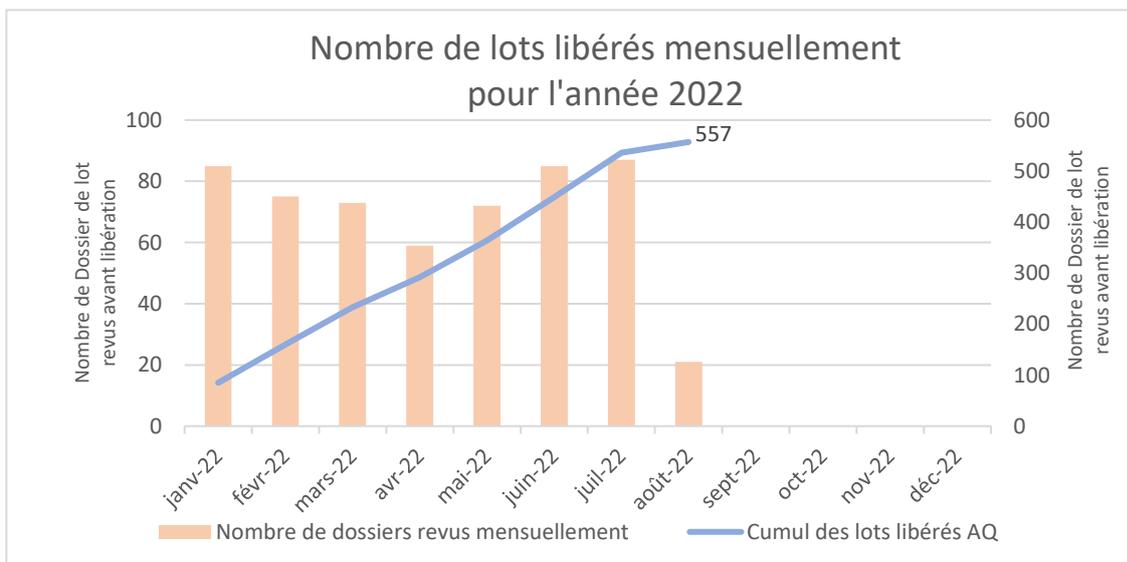
Le management visuel et la réorganisation de la gestion des dossiers de lot a permis de libérer du temps aux techniciens, temps qui a été directement investi dans la formation des opérateurs vis-à-vis du remplissage de dossier de lot, permettant ainsi de diminuer les anomalies et donc d'améliorer l'indicateur d'anomalie documentaire.

De plus les formations de tout nouvel arrivant aux revues de dossiers de lot sont maintenant à la charge des assistants de l'assurance qualité afin d'octroyer plus de temps au pharmacien libérateur dans l'accomplissement de ses autres tâches.

Par ailleurs, une fois que les flux ont été mis sous contrôle lors de l'élaboration de la check-list, les dates de mise à disposition sont devenues plus prévisibles et fiables.

A la suite de la mise en place des axes d'amélioration soulevées durant l'étude comparative intersites. Le « Nombre de lots libérés mensuellement » pour l'année 2022, représenté en **graphe 7** a été retenu comme indicateur. Il permet ainsi d'apprécier le rôle support qu'a été le DDL, tout en étant un axe d'amélioration à l'activité pharmaceutique durant cette période de grands bouleversements de la pandémie de covid-19.

Le **graphe 7**, retranscrit ainsi le nombre de libérations mensuelles à la suite de la réorganisation du service AQ dans le but de palier à la réduction du nombre de pharmaciens libérateurs.



**Graphe 7 : Nombre de lots libérés en 2022**

Selon une étude comparative des lots libérés avant, pendant et après la période covid :

**Tableau 4 : Suivi des libérations après mises en place des axes d'amélioration**

Année	Nombre de lots libérés au mois d'Août	% de revues non-effectuées par rapport à 2020
2020	569	NA
2021	391	30%
2022	557	2%

Bien que le nombre de pharmacien libérateur n'ait pas ré-augmenté depuis 2021, les mesures correctives visant à pallier les incertitudes trop importantes des délais de libération se sont avérées concluantes. L'ensemble des mesures mises en place a permis de stabiliser le nombre de libération mensuel et de revenir à un seuil de libération avoisinant celui de la période pré-covid, visible dans le **tableau 4**.

Par la maîtrise des flux d'élaboration des dossiers de lots et la réorganisation de son circuit de relecture, le service Qualité a démontré le rôle organisationnel et central du dossier de lot.

Le DDL s'est avéré être tant à la fois un fédérateur de l'activité pharmaceutique qu'un acteur majeur dans l'amélioration du service Qualité.



**TROISIEME PARTIE : LE DOSSIER DE LOT AXE  
D'AMELIORATION CONTINUE**



## **1. Les déviations et le contrôle des changements dans l'industrie pharmaceutique** <sup>(25)</sup>

Dans l'industrie pharmaceutique, le changement et la déviation décrivent tous deux un passage d'un état validé à un nouvel état. Le changement fait généralement référence à un passage intentionnel d'un ancien état validé à un nouvel état validé, tandis que la déviation est un changement non intentionnel de l'état validé vers un état non validé. La maîtrise des changements est le processus de gestion de la manière dont les changements – intentionnels – sont opérés dans un système contrôlé.

### **1.1 La gestion des déviations**

Un changement causé par une déviation est, par nature, involontaire. Une déviation passe même souvent inaperçue initialement. Par conséquent, elle peut potentiellement affecter plusieurs lots de produits. La gestion d'une déviation a tendance à être plus complexe que la gestion d'un changement planifié puisqu'elle requiert des investigations et la concertation de l'ensemble des acteurs pouvant être à l'origine d'une telle déviation.

La gestion des déviations a entre autres pour finalité de délimiter le champ d'action de la déviation ainsi que ses répercussions sur l'ensemble des services concernés.

#### **1.1.1 Traitement des résultats hors spécifications** : Enquête de laboratoire <sup>(26)</sup>

Une déviation qualité est un écart imprévu d'une procédure ou d'un document écrit, pendant une étape de fabrication ou de contrôle. Il peut s'agir aussi d'une non-conformité à des spécifications approuvées ou toute défaillance de systèmes relatifs aux BPF.

Les déviations sont évaluées selon l'écart à la conformité et / ou au risque qu'elles présentent pour la santé du patient et / ou les exigences des autorités réglementaires. Leur gestion consiste à :

- Examiner la déviation sur le lot dans lequel elle a été constatée et sur les autres lots potentiellement concernés.



- Gérer les conséquences directes en contrôlant ou en limitant le problème, avec un contrôle des changements le cas échéant.
- Identifier la source du problème, ce qui peut nécessiter des actions correctives supplémentaires et des actions préventives.

Que ce soit à la prise de connaissance d'un résultat hors spécification (Out Of Specification [OOS]) ou de tout hors tendance (Out Of Trend [OOT]), ou bien de tous résultats suspects qui ne sont pas conformes aux spécifications ou aux critères d'acceptation établis dans les dossiers d'enregistrement, dans les Pharmacopées ou par le fabricant, l'analyste doit informer son responsable et enclencher une enquête au niveau du laboratoire pour déceler une éventuelle erreur de laboratoire (**figure 14**).

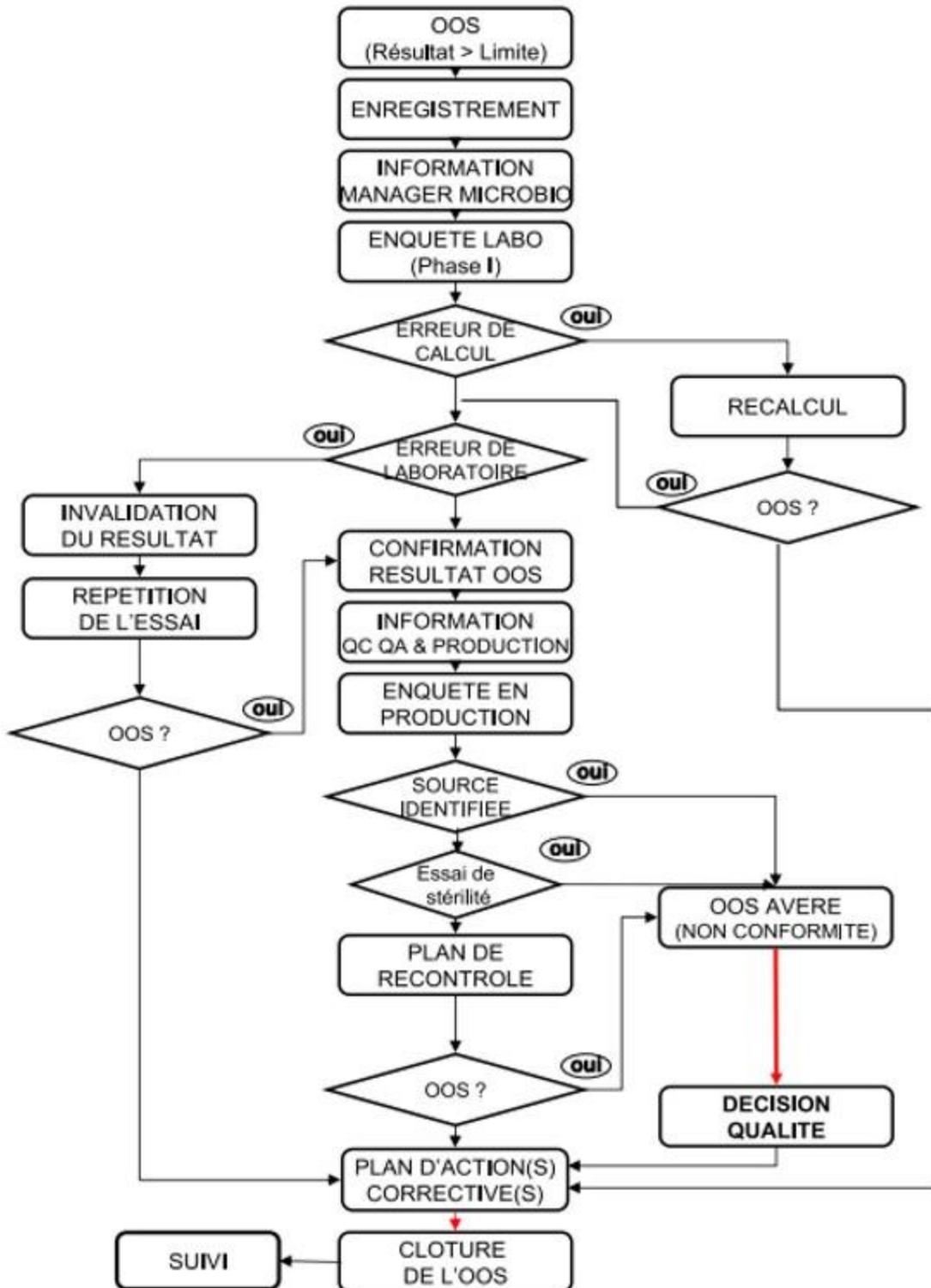
Si une erreur de laboratoire est identifiée, le résultat obtenu est invalidé. Une ré-analyse de l'échantillon initial ou d'un prélèvement représentatif de l'échantillon initial est réalisée si c'est possible. Seul le résultat de cette seconde analyse est pris en compte et l'OOS est clôturé (si le résultat est conforme). L'investigation menée au laboratoire doit être documentée et doit montrer un lien de cause à effet entre la faute de laboratoire et le résultat OOS.

#### 1.1.2 Traitement des résultats hors spécifications : Enquête approfondie

Dans le cas où une erreur de laboratoire n'est pas identifiée, une enquête plus complète est réalisée à la source du produit en cause (fabrication du Principe Actif ou du Produit Fini, système de production d'eau, locaux etc..) mais aussi au niveau des maintenances des équipements de fabrication ou des locaux de manière à trouver l'origine de ce résultat OOS. Cela implique une équipe d'investigation pluridisciplinaire constituée de membre des départements suivants :

- Microbiologie,
- Contrôle Qualité,
- Assurance Qualité,
- Fabrication pharmaceutique,
- Maintenance.

Si l'enquête approfondie arrive à trouver un lien entre le résultat OOS et une erreur au niveau de la production, l'OOS est confirmé et la décision de libérer le lot de produit sera étudiée au cas par cas par le département Assurance de la Qualité (AQ).



*Exemple de logigramme n'engageant pas la responsabilité des auteurs*

Figure 14 : Logigramme de traitement des résultats hors spécifications

Au moyen d'un cas concret de gestion d'une déviation, nous aborderons le DDL en tant qu'accompagnateur du changement mais aussi comme support à l'amélioration.

Lors de la mise en stabilité d'échantillons à T0 du lot de gélules 0472 d'un produit « X », une non-conformité (OOS) de teneur en Principe Actif n°2 (PA 2) a été identifiée. Le **tableau 5** retranscrit l'analyse initiale ainsi que les analyses complémentaires établies sur la base de deux essais : E1 et E2.

Durant la réalisation de l'analyse initiale une déviation analytique a été constatée au cours de l'étape de dosage par un opérateur ; celle-ci a donc fait l'objet d'une nouvelle analyse. Néanmoins cette seconde analyse étant non-conforme, a généré la réalisation d'une troisième analyse.

**Tableau 5 : Dosage du PA 2 pour des échantillons du lot 0472 à T0 de stabilité**

Analyse	Spécifications	Analyse init.		2 <sup>nd</sup> Analyse		3 <sup>ème</sup> Analyse	
		E1	E2	E1	E2	E1	E2
Teneur	3,80-4,20 g	4,287	4,285	4,317	4,334	4,255	4,123
% moyen du PA 2	95-105 %	107,18	107,13	107,93	108,35	106,4	103,1

Cet OOS indique à la fois un surdosage d'un des principes actifs et une hétérogénéité des échantillons issus d'un même lot. En effet l'uniformité de teneur est réalisée au moyen d'un échantillonnage représentatif du lot prélevé en Début, Milieu et Fin du cycle de fabrication d'un lot.

Ces échantillons sont par la suite réunis, on parle de mise en « pooling » des échantillons, afin d'avoir un échantillon total homogène et représentatif du lot produit avant le début de sa mise en stabilité : T0.

Les résultats analytiques obtenus lors des contrôles réalisés en cours de production ou « In Process Control » (IPC) sur le lot 0472 incriminé du produit « X » sont retranscrits dans le **tableau 5**. Il s'agit de s'assurer et de vérifier au travers de d'une étude comparative, que les lots faisant partis de la campagne de production, où a été décelé cet OOS, aient une uniformité moyenne de teneur en PA 2 conformes aux spécifications.

**Tableau 6 : Résultats analytiques des échantillons des lots de la campagne incriminée**

Matières	Spécification	Lot 0470	Lot 0471	Lot 0472
Moy. Uniformité de Teneur PA 2	95-105 %	101,3	102,4	99,8
Masse moyenne (mg)	500,7 à 553,4	534,34	531,06	530,28

Les résultats du **tableau 6** démontrent, pour une même campagne, qu'après la mise en commun des IPC, l'échantillon représentatif de chaque lot se voit être conforme quant à la teneur en principe actif n°2 vis-à-vis des spécifications.

Toutefois le **tableau 5** met en avant l'hétérogénéité de teneur en PA 2 des gélules en début, milieu et fin de lot. En effet on constate un surdosage de la teneur de ce dernier pour le lot 0472.

L'investigation au niveau du laboratoire d'analyse confirme qu'aucune anomalie ou observation n'a été constatée durant les tests réalisés. La défaillance du laboratoire étant exclue, une enquête plus approfondie est à envisager.

### 1.1.3 La méthode 5M : des arêtes de poisson pour analyser les risques <sup>(27)</sup>

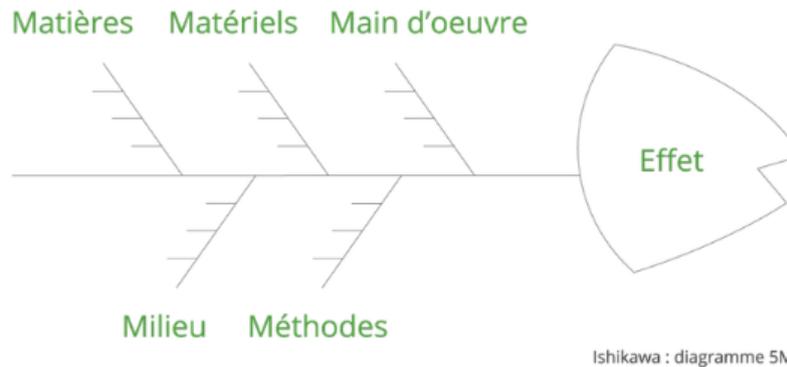
Une enquête élargie aux procédés de fabrication, basée sur la méthode 5M, a été effectuée pour trouver la cause racine de la non-conformité.

La méthode 5M, désignée d'ordinaire sous l'appellation de diagramme d'Ishikawa ou de diagramme en arêtes de poisson, est un outil graphique permettant l'identification des causes et des effets d'un problème rencontré tout en fournissant des éléments pour trouver des solutions potentielles du problème. Le diagramme d'Ishikawa ainsi offre une vision globale des causes génératrices d'un problème et des effets qui en découlent.

Développée par le professeur Ishikawa (1915-1989), cette méthode classe les différentes causes d'un problème en cinq grandes familles appelées « les 5M » (Figure 15) :

- **Matière** : il s'agit de tout ce qui est consommable ou utile au projet comme les matières premières ;
- **Milieu** : cette notion correspond à l'environnement, au contexte qui peut avoir un impact sur le projet ;
- **Matériel** : cela concerne le matériel nécessaire utilisé pour le projet ;

- **Méthodes** : elles comprennent les procédures existantes, le flux d'information, la recherche et développement, les modes opératoires utilisés.
- **Main-d'œuvre** : elle fait référence aux ressources humaines qui participent au projet et aux qualifications du personnel.



**Figure 15 : Méthode des 5M ou diagramme d'Ishikawa**

Cet outil participatif offre un champ de vision et de réflexion large, permettant de dépasser les constatations trop simplistes lorsqu'un problème se pose. Il élargit le champ des causes possibles du problème tout en identifiant des solutions et axes d'interventions afin de résoudre un problème défini.

L'analyse structurée du processus de fabrication des Lots 0470 à 0472 a ainsi permis d'établir la classification suivante :

- **Matières**

Les matières premières sont contrôlées à réception et aucune anomalie n'a été déclarée. Les lots des matières premières utilisées dans la fabrication du lot 0472 sont les mêmes que dans les lots 0470 et 0471 (**tableau 7**). Toutefois le lot 0470 et 0471 présentent l'emploi d'un lot différent pour l'excipient 2 ; ce changement de lot ne présente pas d'impact sur la teneur en PA 2 (**tableau 6**) et aucun OOS sur la teneur en PA 2 n'a été généré pour le lot 0470.



**Tableau 7 : Numéro de lots des matières premières employées dans la fabrication des lots 0470 à 0472**

	0470	0471	0472
PRINCIPE ACTIF 1	0000265210	0000265210	0000265210
PRINCIPE ACTIF 2	0000280608	0000280608	0000280608
EXCIPIENT 1	0000234127	0000234127	0000234127
EXCIPIENT 2	<b>0000266141</b>	0000280014	0000280014

Les lots 0470 et 0471 ont été livrés et mis sur le marché et aucune anomalie n'a été détecté, ni déclarée pour ces 2 lots. L'OOS décelé par le laboratoire de contrôle qualité lors de la mise en stabilité à T0 montre des valeurs hautes sur le Principe Actif 2 (**tableau 5**). Le même lot de Principe Actif 2 a été utilisé dans les lots 0470 à 0472 (**tableau 7**). La matière première n'est donc pas la source de cette OOS.

⇒ **Cause non retenue.**

- **Matériel**

L'investigation a montré que les équipements de fabrication et de contrôle sont conformes. La fabrication s'est déroulée selon la version en vigueur du dossier de fabrication. Aucun changement ou modification du matériel n'a été répertorié par rapport aux campagnes de production précédentes. De plus le matériel utilisé est qualifié et validé.

⇒ **Cause non retenue.**

- **Main d'œuvre**

Les opérateurs sont formés et habilités. Aucune d'erreur humaine n'a été décelée lors de la revue des dossiers de lot.

⇒ **Cause non retenue.**



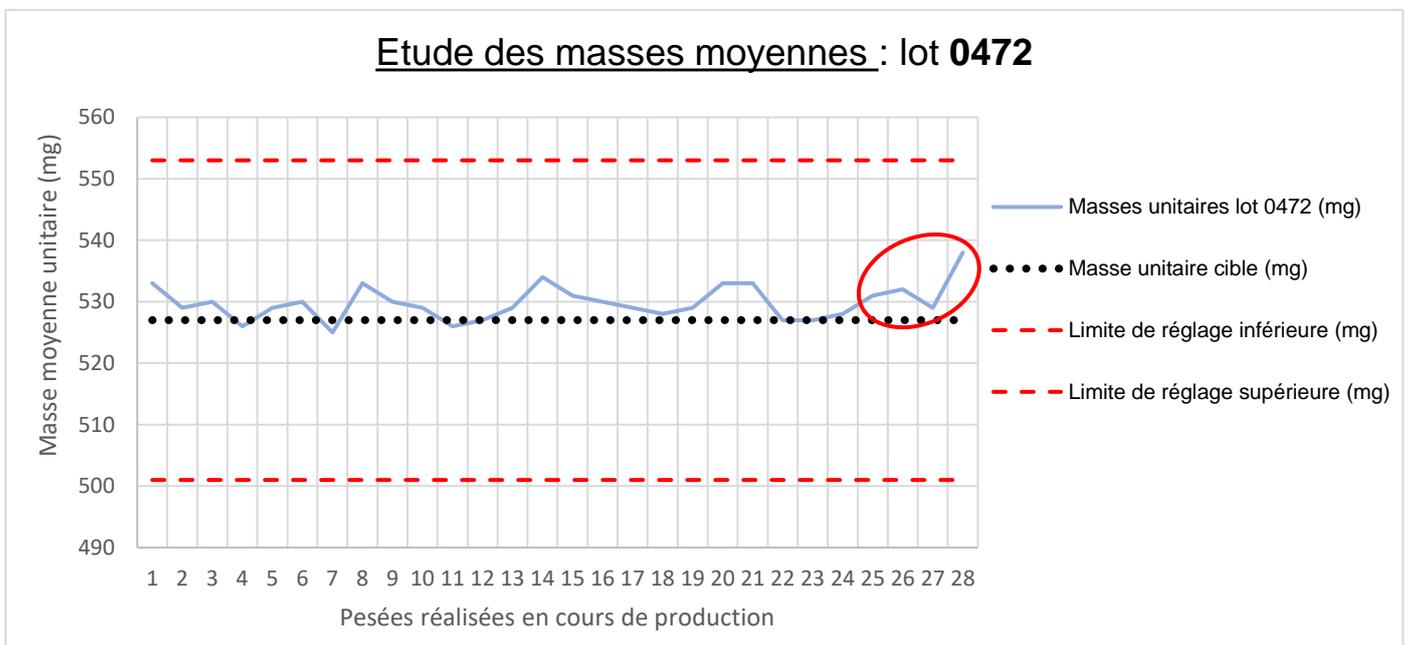
▪ **Milieu**

Les contrôles environnementaux de la zone sont conformes. Aucune anomalie n'a été enregistré par le contrôle qualité microbiologique.

⇒ **Cause non retenue.**

▪ **Méthode**

Durant la fabrication du lot 0472 il a été constaté que sur la fin du lot la masse moyenne est plus élevée que sur le reste du lot (**graphe 8**).



**Grappe 8 : Masses unitaires du lot 0472**

La masse moyenne unitaire en fin de lot restant dans les limites de réglage, aucun réajustement n'a été réalisé.

Le processus permet un ajustement des masses moyennes de 20 gélules sur une fourchette variant de 10.013g à 11.067g (**graphe 9**). Les résultats des masses moyenne sont toujours dans les limites de réglages et les limites de rejet conformément au dossier de lot. Le processus a été respecté et est conforme. L'ajustement de la masse moyenne n'a pas été réalisé car les limites sont dans les tolérances.

<b>CONTROLE MASSE MOYENNE SUR 20 GELULES</b> (Toutes les 15 minutes la 1 <sup>ère</sup> heure puis toutes les 30 minutes)																									
Noter les valeurs (contenu de la gélule)																									
Limite de rejet (+ 5.0 %)	11,067																								
	10,935																								
Limite de réglage (+ 2.5 %)	10,803																								
	10,671																								
Masse nominale	10,540																								
	10,408																								
Limite de réglage (- 2.5 %)	10,277																								
	10,145																								
Limite de rejet (- 5.0 %)	10,013																								
En deçà de cette limite, rejeter les gélules fabriquées depuis la dernière pesée conforme																									
Aspect gélules Cfe / NCfe SI NCfe, prévenir la maintenance																									
Heure du contrôle	<table border="1" style="width: 100%; height: 40px;"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td><td>13</td><td>14</td><td>15</td><td>16</td><td>17</td><td>18</td><td>19</td><td>20</td><td>21</td><td>22</td><td>23</td><td>24</td> </tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24		

Spécifications : Masse = masse de poudre dans une gélule = 0,527 g

**Graph 9 : Anciennes instructions de contrôle des masses**

Le comparatif avec des lots antérieurs ciblent la masse moyenne des gélules entre 10.048 g et 10.671g (pour 20), encadré en rouge sur le **graph 9** ; ces lots ont tous été libérés et aucune anomalie n'a été déclarée ultérieurement sur ces lots initialement conformes.

A la suite de cette investigation, l'hypothèse retenue est que l'augmentation de la masse moyenne unitaire au-delà d'un certain niveau (**graph 8**) entraîne un surdosage du Principe Actif 2, mis en évidence par les analyses de contrôle qualité sur le produit fini, qui rend les résultats non conformes.

Le surpoids des gélules étant la cause potentielle et identifiée durant cette investigation, un recentrage de la masse moyenne sur des valeurs proches de la cible est nécessaire pour résoudre cette non-conformité.

Ce recentrage s'effectue par l'instauration d'une nouvelle instruction au poste remplaçant celle présentée en **graph 9**, anciennement en vigueur, pour palier à la récurrence d'une masse moyenne trop élevée en fin de lot.

⇒ **Cause retenue.**



L'hypothèse de la cause de la déviation qui est proposée à la suite de l'analyse du processus de fabrication est que, lors du remplissage des gélules, si les masses moyennes unitaires des gélules remplies dépassent une certaine limite, l'analyse du contenu des gélules montre des teneurs non conformes en principe actif 2, pouvant induire une hétérogénéité du lot.

#### 1.1.4 Management des CAPA

Le service Assurance Qualité à la suite d'une telle investigation instaure la mise en place d'actions correctives ou d'actions préventives afin d'éviter la réapparition d'une telle déviation. Ce principe d'action correctives et préventives ou CAPA pour Corrective Action & Preventive Action, énoncé dans la partie III section 3.2.2 de la partie Système Qualité Pharmaceutique des BPF, a pour vocation de rendre plus fiable les produits et les procédés.

La certification ISO 9001, quant à elle, offre la possibilité d'instaurer, un système de gestion et de maîtrise de toute non-conformité pouvant survenir par :

- L'évaluation d'une action afin d'en éliminer la cause ;
- L'examen de l'efficacité de toute action corrective et préventive mise en œuvre.

L'ISO 9000 :2015 donne la définition suivante pour une action corrective (§ 3.12.2) et une action préventive (§ 3.12.1) : <sup>(28)</sup>

- Action **corrective** : « *action visant à éliminer la cause d'une non-conformité et à éviter qu'elle ne réapparaisse* ».

Lorsque le résultat obtenu est différent du résultat attendu, il y a un écart qui est constaté. Le traitement de rectification devra être adapté à la nature du dysfonctionnement constaté.

La vérification de l'efficacité de la correction doit être soigneusement contrôlé et validée par l'auteur de la demande afin de s'assurer que le problème est bien résolu.

Les actions correctives doivent :

- ✓ Examiner la non-conformité ;
- ✓ Rechercher et analyser les causes ;
- ✓ Faire un rapprochement avec des non-conformités similaires ;
- ✓ Mettre en œuvre les actions requises ;
- ✓ Examiner l'efficacité des actions mises en œuvre.



- Action **préventive** : « *action visant à éliminer la cause d'une non-conformité potentielle ou d'une autre situation potentielle indésirable* ».

En matière de qualité, les actions préventives ont pour objectif d'agir pour que la non-conformité répétée ou potentielle n'apparaisse plus. Agir sur un risque consiste à agir préventivement pour que les conséquences néfastes d'un danger n'apparaissent pas ou que ses effets soient suffisamment réduits pour rester dans les limites du supportable.

#### 1.1.5 Rôle du DDL dans l'efficacité des CAPA

Des actions ont donc été entreprises suite à l'ouverture d'une CAPA.

- **Action n°1 : Test de faisabilité**
  - Diminution des limites de réglage et de rejet pour viser la masse cible. Une consigne au poste a été réalisée, apportant des modifications au procédé de fabrication établi dans le dossier de fabrication (**annexe 3**) ;
  - Une planification des tests de faisabilité sur les prochains lots : lots 0479 & 0480.
- **Action n°2 : Après évaluation de la faisabilité**
  - Revoir le plan d'action à implémenter ;
  - Valider le plan d'action avec mise à jour des Dossiers de lots maîtres (MBR)<sup>1</sup> du produit concerné, afin de standardiser un pratique conforme.

Suite à la mise en place de l'action de recentrage de la masse de poudre présente dans les gélules lors de l'étape de remplissage, les résultats obtenus en **tableau 7** et **8** confirment la cause racine détectée lors des investigations :

- Comparatifs des résultats entre le lot 0472 et les résultats obtenus après recentrage de la masse moyenne durant le process de remplissage sur les lots 0475 & 0476 :

---

<sup>1</sup> Le Master Batch Record regroupe l'ensemble des instructions nécessaires pour assurer la répétabilité et la reproductibilité des processus de fabrication et ce pour chaque formulation et taille de lot. Il permet de générer les dossiers de lot qui seront par la suite affiliés à des numéros de lots spécifiques.



Le dossier de lot, par son rôle central dans la maîtrise et le contrôle des bonnes pratiques de fabrication pharmaceutiques, a ainsi permis l'identification de la cause racine de l'anomalie, au moyen d'une analyse rétrospective des données générées. Sa modification à la suite d'une telle non-conformité permet de standardiser et d'instaurer une méthode validée de remplissage des gélules, afin d'éviter toute récurrence.

## **2.1 Le processus de contrôle des changements**

Le processus de maîtrise des changements, « *Change Control* », est utilisé pour décrire l'ensemble contrôlé des actions nécessaires pour garantir qu'un changement n'a pas d'impact négatif sur la sécurité, l'efficacité, la qualité ou la conformité d'un produit. Appliqué aux changements planifiés, ce processus est impérativement pro-actif. Le Change Control est en effet une exigence réglementaire mis en avant par toutes les agences réglementaires internationales comme seul et unique moyen de garantir la maîtrise des procédés et la qualité produit.

### **2.1.1 Aspects réglementaires**

Le glossaire des BPF<sup>(9)</sup>, définit la maîtrise des changements comme un « *Système formel par lequel les représentants habilités des disciplines concernées révisent les changements proposés ou réels susceptibles d'affecter le statut de validation des installations, des systèmes, des équipements ou des procédés. L'objectif est de déterminer la nécessité de prendre des mesures pour garantir et documenter le maintien de l'état de validation du système* ».

L'ICH Q10 propose d'étendre cette approche à travers les différents services de l'entreprise. L'élargissement de l'application de cette approche de manière globale sur l'ensemble du cycle de vie du produit instaure une vision commune et une collaboration étroite entre les entités. Afin d'évaluer, améliorer et mettre en place correctement ces changements, une entreprise doit bénéficier d'un Système global efficace de maîtrise des Changements.

En fonction de l'étape du cycle de vie du produit, le processus de maîtrise des changements doit inclure les éléments suivants <sup>(9)</sup>, et ce de manière appropriée :



- « *La gestion du risque qualité. Elle doit être utilisée pour évaluer les changements proposés. Le niveau d'effort à fournir ainsi que les formalités de l'évaluation doivent être en rapport avec le niveau du risque* ».
- « *Les changements proposés doivent être évalués en fonction de l'AMM, doivent prendre en considération l'espace de conception ainsi que la compréhension du procédé et du produit. La nécessité ou non d'un dépôt de variations d'AMM ou d'une demande d'autorisation de modification technique auprès des autorités compétentes doit être évaluée en application des exigences régionales. Cependant, d'un point de vue du système qualité pharmaceutique, l'ensemble des changements doit être évalué au sein du système de maîtrise des changements de l'entreprise* ».
- « *Les changements proposés doivent être évalués par une équipe d'experts, regroupant les expertises et connaissances de tous les secteurs pertinents afin de s'assurer qu'ils sont techniquement justifiés. Les critères d'évaluation prospective d'un changement proposé doivent être définis* ».
- « *Une évaluation du changement doit être faite dès sa mise en œuvre et ce, afin de s'assurer que les objectifs attendus soient atteints et qu'il n'existe pas d'impact délétère sur la qualité du produit* ».

### 2.1.2 Rôle et responsabilités : Généralités

- Le chef de projet

Le chef de projet est l'initiateur du changement ; il décrit la situation actuelle et émet une proposition de changement. Il est le moteur du changement ; il s'assurera de la réalisation des travaux nécessaires à la mise en application du changement dans le respect du délai défini initialement.

Il aura également la charge de transmettre l'ensemble des données au Service d'Assurance Qualité afin de clôturer le processus de change-control. Le chef de projet devra s'assurer pour chaque impact défini que l'action a bien été réalisée.

- Le coordinateur de l'Assurance Qualité Système

Le coordinateur informe le Service d'Assurance Qualité de la proposition du changement ; après étude du changement et son acceptation, il codifie le changement qui est alors enregistré.



Il diffuse ensuite le formulaire aux différents services pour l'analyse des impacts. À la clôture du changement, il informera le chef de projet, son supérieur hiérarchique et tous les autres services de la finalisation du changement.

- Les responsables de l'évaluation

Les responsables de l'analyse critique sont en charge d'identifier les impacts que pourraient avoir le changement pour leur service respectif. Pour chaque impact, ils attribuent si possible une date prévisionnelle de réalisation.

### 2.1.3 Description des étapes

- Etape 1 : Proposition de changement et nomination d'un Chef de Projet par le service ayant identifié le besoin de changement.
- Etape 2 : Le Chef de Projet désigné définit le projet et transmet le formulaire de changement initié au Service de l'Assurance Qualité.
- Etape 3 : A réception de la demande de changement, le Service de l'Assurance Qualité accepte ou non l'étude du changement.  
En cas d'acceptation, le coordinateur enregistre le changement.
- Etape 4 : Le coordinateur place sur le réseau le formulaire de changement afin que les différents services puissent évaluer l'impact du changement sur leurs activités.  
Dans le cas d'activité de sous-traitance, le Service de l'Assurance Qualité informe le Donneur d'Ordre de la demande de changement le cas échéant et selon le cahier des charges en vigueur. Le donneur d'ordre sera informé des changements susceptibles d'affecter la qualité des activités externalisées ; il devra alors donner son accord avant toute mise en œuvre du changement.
- Etape 5 : Le Service de l'Assurance Qualité, au vu de l'analyse d'impact consolidée par l'ensemble des services sur le formulaire de changement, et avec l'accord du Donneur d'Ordre si nécessaire, approuve le changement et autorise sa mise en place.  
Les différents outils, permettant d'effectuer des analyses de risque avant la mise en place de changements, ont une place importante lors de l'évaluation du changement. Ils permettent de démontrer que les impacts du changement sur la qualité du produit et les risques associés ont été anticipés, définis, analysés, et ainsi seront maîtrisés (**figure 16**). Les experts s'appuient sur cette analyse pour s'assurer que les risques



encourus sont acceptables

Le coordinateur informe le chef de projet de l'acceptation de mettre en place le changement par la diffusion du formulaire de changement complété dans son intégralité, comprenant conclusions et recommandations si nécessaire.

- Etape 6 : Une fois le changement autorisé, le Chef de projet est garant de l'état d'avancement du changement. Les différents services impactés par le changement informent le chef de projet de la date de la réalisation de leurs actions et lui transmettent la copie des données attestant de leur réalisation si applicable. Des suivis pour connaître l'avancée des changements sont réalisés régulièrement par le coordinateur avec les chefs de projet et l'Assurance Qualité.
- Etape 7 : Une fois l'ensemble des actions réalisées, le chef de projet transmet l'ensemble des éléments consolidés au coordinateur et à l'Assurance Qualité.
- Etape 8 : Au vu de l'intégralité des données, l'Assurance Qualité clôture le changement et définit un indicateur pour mesurer l'efficacité du changement. En cas de changement non retenu, le coordinateur archive le changement.
- Etape 9 : Le service Assurance Qualité (en collaboration avec le département concerné) évalue l'efficacité du changement en fonction du (des) critère (s) défini(s) dans le formulaire et complète le résultat du changement.

Dans cette partie nous allons voir comment le dossier de lot peut être considéré comme un pilier dans le contrôle d'un changement, afin que celui-ci n'occasionne pas d'impacts négatifs sur la sécurité, l'efficacité, la qualité ou la conformité d'un produit.

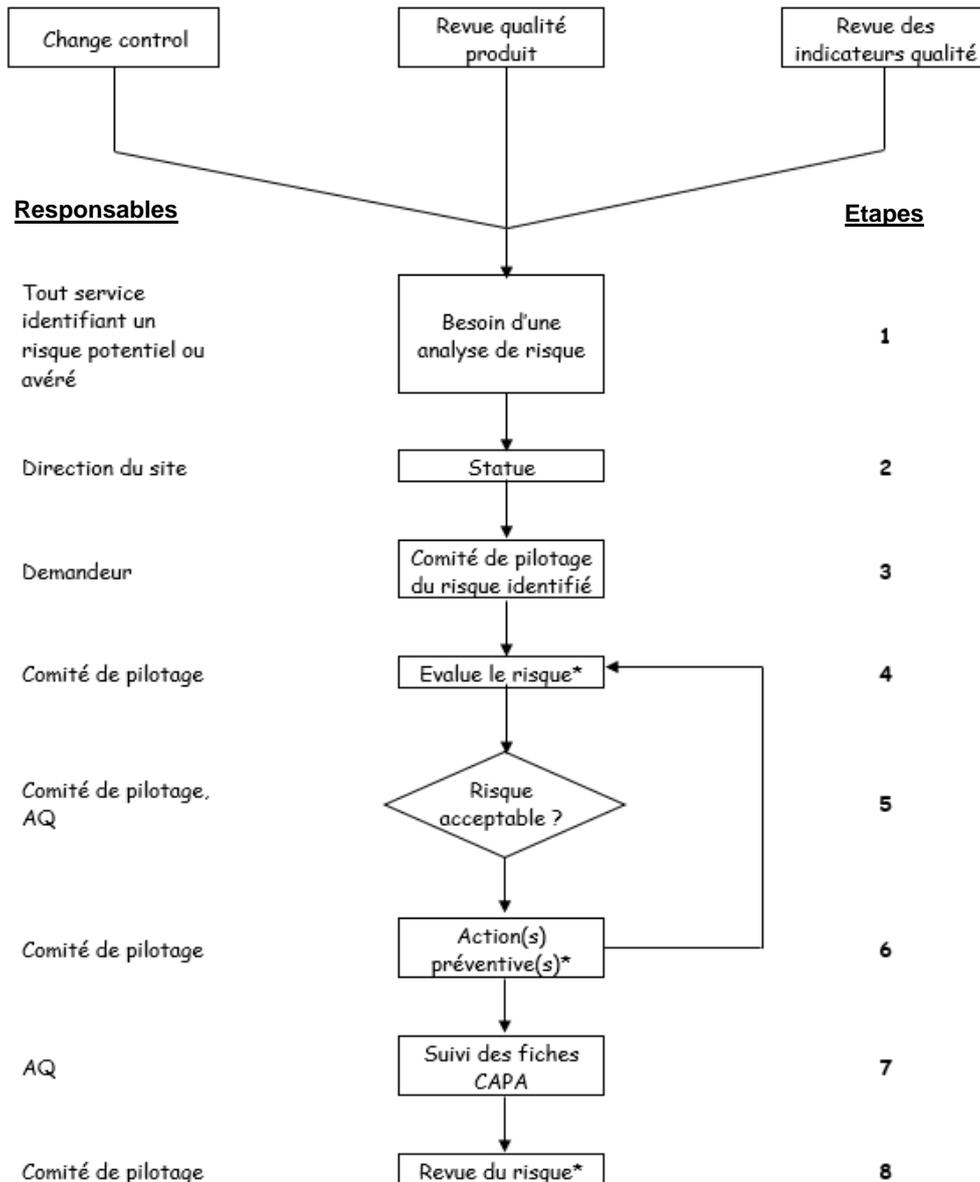


Figure 16 : Logigramme management du risque qualité

Pour prendre un exemple plus concret, un Change Control a été ouvert à la suite d'une requête du département Hygiène Santé et Environnement (HSE).

En sortie de presse, la récupération des comprimés est réalisée en seau inox. Le changement consiste à effectuer la récupération au moyen d'un mini bag, tenu par un support.

L'objectif étant de :

- ✓ Limiter les manipulations répétées ;
- ✓ Améliorer l'ergonomie des opérateurs ;



- ✓ Optimiser le temps de chargement de la trémie avant le démarrage du conditionnement.

Une évaluation de la demande de modification est ainsi réalisée par le Comité de Contrôle des Modifications (CCM). Il s'agit d'un groupe multidisciplinaire qui a pour rôle d'évaluer les impacts des demandes de changements, d'en définir les mesures nécessaires et d'autoriser ou refuser ces changements.

Ce comité réunit :

- un coordinateur animant la réunion ;
- des membres permanents décideurs : représentants du Contrôle Qualité, de l'Assurance Qualité, de la Fabrication, du Conditionnement, de la Logistique),
- le demandeur ou son représentant (supérieur hiérarchique ou autre personne compétente).

Le CCM se réunit à une fréquence définie, habituellement mensuelle. Il examine la demande de changement et les pièces jointes afin d'en évaluer les conséquences.

Le CCM effectue une analyse d'impact aboutissant à une décision d'approbation ou de refus de la demande.

#### 2.1.4 Gestion du risque pour accompagner le changement <sup>(29)</sup>

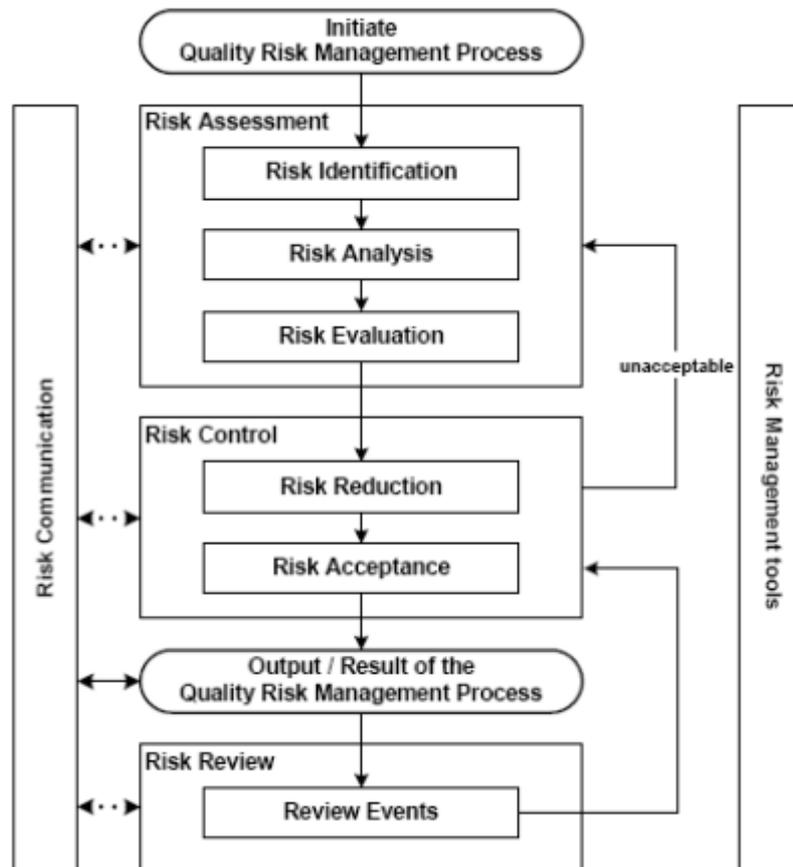
Au regard des Bonnes Pratiques de Fabrication une analyse d'impact doit être réalisée. En effet la Partie III : « Documents relatifs aux Bonnes Pratiques de Fabrication » intègre les principes de gestion du risque Qualité (ICH Q9) <sup>(9)</sup>.

Il est nécessaire de bien définir, d'identifier et d'évaluer de manière précise le risque et les termes associés, en l'occurrence ici, ceux concernant la santé des opérateurs, la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits : établis par les normes NF EN 292-1 et NF EN 1050.

- Le danger : « *cause capable de provoquer une lésion ou une atteinte à la santé* »,
- Une situation dangereuse : « *toute situation dans laquelle une personne est exposée à un ou plusieurs dangers* »,
- Le risque : « *combinaison de la probabilité et de la gravité d'une lésion ou d'une atteinte à la santé pouvant survenir dans une situation dangereuse* »,
- Le dommage : « *lésion et/ou atteinte à la santé* ».

La gestion du risque qualité produit est un processus systématique d'évaluation, de maîtrise, de communication et d'examen des risques qualité du médicament tout au long du cycle de vie du produit. Dans le cas d'un changement lié au processus de production d'un produit pharmaceutique il s'agit de s'assurer de la maîtrise du risque incluant la prise de décision visant à diminuer et/ou accepter des risques.

La **figure 17** représente un aperçu de procédé de gestion du risque qualité classique :



**Figure 17 : Aperçu d'un procédé de gestion du risque qualité classique**

L'objectif de la maîtrise du risque est de ramener le risque à un niveau acceptable. La gestion du risque qualité s'appuie sur une approche scientifique et pratique de la prise de décision. Elle utilise des méthodes documentées, exhaustives et reproductibles pour réaliser les étapes du processus de gestion du risque qualité sur la base des connaissances actuelles portant sur l'évaluation de la probabilité de survenue de la gravité et, parfois, de la détectabilité du risque.

L'industrie pharmaceutique et les autorités compétentes peuvent évaluer et maîtriser le risque à l'aide d'outils de gestion du risque reconnus (section 3.2 partie « *Le dossier de lot dans la libération pharmaceutique* ») et/ou de procédures internes.



Ces outils sont dédiés à l'identification des dangers et risques associés, adaptés aux différentes situations rencontrées et aux objectifs recherchés.

### 2.1.5 Coter et hiérarchiser les modes de défaillance

Dans le cas d'un Change Control, le risque maîtrisé doit être systématiquement évalué afin de s'assurer que les actions mises en place pour réduire ou éliminer ce risque vont être efficaces et qu'aucun nouveau risque n'apparaît. De plus, les nouvelles informations et connaissances à disposition concernant le risque doivent être prises en compte afin de corriger, si nécessaire, la décision antérieure d'acceptation ou de réduction du risque.

La gestion du changement ouvert par le département HSE s'appuie sur l'outil d'Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité (AMDEC), outil d'amélioration continue polyvalent, probablement le plus connu et le plus utilisé dans les industries de santé. Il a pour but d'identifier les dysfonctionnements potentiels, ou « modes de défaillance », et de les coter pour les hiérarchiser.

La méthode AMDEC est la suivante :

#### 1. Etablir une grille de cotation (tableau 9) :

Dans l'exemple présent, l'analyse de risque est appliquée au remplacement de seaux en inox par des mini-bags réutilisables, pour collecter les comprimés à la sortie des presses à comprimés.

Cette analyse consiste à établir au moyen d'une grille de cotation :

- o La **probabilité** de survenue des dangers identifiés ;
- o La **gravité** des dangers ;
- o Les modalités de **détection** du danger.

**Tableau 9 : Grille de cotation**

Score	Criticité	Probabilité	DéTECTABILITÉ
5	Critique	> Une fois par mois	Non détectable
3	Majeur	Une fois par mois	Détectable lors des contrôles par l'opérateur
1	Mineur	Une fois par an	Détectable à 100%



2. Sur la base de l'analyse fonctionnelle du système étudié :

L'évaluation du risque est par la suite réalisée afin de comparer les risques identifiés par rapport à des critères de risque donnés afin de déterminer le niveau du risque et répondre aux questions suivantes :

- Qu'est ce qui peut mal tourner ?
- Quelle est la probabilité que cela tourne mal ?
- Quelles sont les conséquences (gravité) ?

Le risque peut être évalué de façon quantitative ou qualitative. Au travers de ce Change control, il est exprimé de manière quantitative et caractérisé au moyen d'une probabilité numérique ou un score de risque :

- Identifier les modes de défaillances (**tableau 10**),

**Tableau 10 : Matrice de cotation**

<b>GRAVITE</b>	<b>5</b>	5	15	25
	<b>3</b>	3	9	15
	<b>1</b>	1	3	5
		<b>1</b>	<b>3</b>	<b>5</b>
		<b>PROBABILITE</b>		

Le **tableau 10** représente la quantification du mode de défaillance potentiel d'un système. Cette cotation s'établit sur le produit de la gravité d'une situation et de sa probabilité de survenue.



- Identifier les causes, effets et détection (**tableau 11**),

**Tableau 11 : Matrice de cotation – Risque résiduel**

		DETECTABILITE		
		1	3	5
GxD	1	1	3	5
	3	3	9	15
	9	9	27	45
	15	15	45	75
	25	25	75	125

Acceptation en l'état (pointing to the top-left cell)

Action de sécurité (pointing to the bottom-right cell)

Une fois les modes de défaillances identifiés et hiérarchisés au moyen du **tableau 10**, il s'agit de statuer sur l'acceptabilité du risque. En effet, même en instaurant les meilleures pratiques de gestion du risque, pour certains types de dommages, ces dernières ne garantissent pas l'élimination complète du risque.

Ce risque « résiduel » peut être catégorisé selon la détectabilité de la cause, à l'origine du problème rencontré. Le **tableau 11** représente la cotation du risque qu'il soit :

- ✓ Acceptable (section verte) ;
- ✓ Non acceptable sous réserve d'une argumentation bénéfice-risque (en jaune) ;
- ✓ Non acceptable (section rouge).

- Coter la criticité de chaque mode de défaillance en se basant sur la gravité (G), l'occurrence (O) et la non-détectabilité (D) en utilisant l'équation suivante :

$$C = G \times O \times D$$

Les points forts de cette méthode sont une analyse globale de toutes les défaillances potentielles d'un système/procédé, une quantification des risques et donc leur hiérarchisation, la prise en compte de tous les risques, y compris les risques mineurs ; comme listé dans le **tableau 12**. Les méthodes de classement des risques sont



particulièrement utiles pour les situations dans lesquelles l'ensemble des risques et leurs conséquences sont difficilement gérables avec un seul outil d'analyse.

Pour maîtriser les risques, il faut soit les supprimer, soit les réduire. Il est important de noter que le niveau de criticité acceptable est défini par chaque entreprise.

**Tableau 12 : AMDEC – Change Control pour l’emploi de mini-bag**

Risque Pharmaceutique identifié	Action de maîtrise du risque	GRAVITE	PROBABILITE	DETECTABILITE	Niveau de risque résiduel
Comprimé du lot précédent présent dans le minibag	Vérification de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- La vidange du minibag au conditionnement ;</li> <li>- L’absence de comprimé avant remplissage</li> </ul> Enregistrement sur l’étiquette d’identification du minibag	3	3	3	27
Contamination de l’intérieur de la sachette lors du stockage	Conditionnement de la sachette usagée dans une sachette PE fermée de façon efficace par un lien inviolable.	5	1	5	25
Echantillonnage non représentatif du lot prélevé en Début, Milieu et Fin	Ces échantillons sont mis en pooling pour avoir un échantillon homogène du lot. Mise à jour du dossier de lot	3	1	5	15
Utilisation d’une sachette altérée	Nombre d’utilisation d’un minibag limité à 3 ; Vérification de l’intégrité du minibag : <ul style="list-style-type: none"> <li>- En fin d’utilisation ;</li> <li>- Avant ré-utilisation.</li> </ul>	5	1	3	15
Nombre d’utilisation du minibag supérieur au nombre d’utilisation préconisé	Enregistrement des n° de lots des comprimés sur l’étiquette d’identification du minibag.	1	3	1	3

En utilisant l'approche fondée sur l'analyse du risque pour traiter le contrôle des changements, l'impact de chacun des changements proposés permet de prévoir facilement si le changement affecte un élément du processus à faible risque ou à risque élevé. Cet outil facilite la prise de décision quant au besoin de validation. Néanmoins, une fois les changements effectués et validés, il faut actualiser l'évaluation de base du risque procédé, qui devient alors un document vivant qui doit toujours refléter la situation présente et représenter les niveaux de risques existants.

#### 2.1.6 Le DDL pilier dans la maîtrise du changement

La clôture de la demande de changement initiée par le demandeur auprès du coordinateur ne peut se faire qu'après la réalisation de toutes les actions prévues et le dossier complété. Les différents services impactés par le changement informent le chef de projet de la date de la réalisation de leurs actions et lui transmettent si applicable, la copie des données attestant de leur réalisation.

Dans le cas du passage en bac à l'usage de minibag, deux impacts sont constatés, relevant de la responsabilité du service en charge du « Transfert et de l'optimisation des procédés » ;

- Un impact sur la nomenclature pour la traçabilité de l'emploi des mini-bags ;
- Un impact sur le dossier de fabrication quant à la méthode à entreprendre pour effectuer les prélèvements pour le Contrôle Qualité.

En effet comme identifié dans le **tableau 12** ; le risque du passage en mini-bag est d'obtenir un échantillon non représentatif du lot.

Afin d'effectuer un échantillonnage représentatif, le dossier de fabrication doit être modifié afin de s'assurer de la bonne maîtrise des tests qui sont réalisés. Des précisions doivent être apportées dans le dossier de lot lors d'une montée en version de celui-ci. Cette démarche est réalisée par le service Assurance Qualité Système et est par la suite vérifiée par le responsable production pour finalement être approuvée par le Pharmacien Assurance Qualité.



Un suivi de l'efficacité du changement peut être établi pour donner suite à la mise en place d'actions. Dans notre cas pour palier au risque d'un mauvais échantillonnage, une mise à jour de la « feuille de contrôles », a été réalisée.

Anciennement les prélèvements, pour une masse d'échantillon finale cible, étaient répartis de manière homogène sur le premier bac produit, puis sur un bac en milieu de production et enfin sur le dernier bac. Afin de correspondre au mieux aux prélèvements anciennement réalisés et de s'affranchir de ce prélèvement en milieu de production opérateur dépendant. La fréquence de prélèvements ( $\approx 72$  comprimés) est désormais réalisée à intervalle de 30 minutes (**figure 18**).

La masse à prélever a été établie au regard de la masse finale prélevée anciennement lors d'une campagne en bac.

FEUILLE DE CONTROLES							Equipe 1	p. 3/12		
DATE :	HEURE	EPAISSEUR mm Toutes les 30 min 10 cps	DURETE N Toutes les 30 min 10 cps	Moyenne	DESAGREGATION min Toutes les heures 6 cps	FRIABILITE % Toutes les heures 6.5 g cps	PRELEVEMENTS env. 72 cps début env. 72 cps fin env. 72 cps fin		Visa Op.	
<u>SPECIFICATIONS</u>							<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non		
							<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non		
							<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non		
							<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non		
							<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non		
							<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non		
							<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non		
							<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non		
<u>OBSERVATIONS :</u> Oui <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>							Visa vérificateur :			

**Figure 18 : Feuille de contrôle par équipe du dossier de fabrication**

Ainsi le fractionnement des prélèvements a permis de maintenir la bonne homogénéité du prélèvement de comprimés employé pour réaliser les tests. A la suite de cette modification, aucune anomalie n'a été rapportée par la production durant l'étape de prélèvement. Le Contrôle Qualité n'a pas non plus rapporté d'anomalies concernant les études physico-chimique et la représentativité du lot. Par ailleurs aucun



OOS ou OOT n'a été généré. Les études de stabilités sont conformes et jusqu'à présent cette modification du dossier de lot n'a pas été à l'origine d'une réclamation. L'ensemble de ces indicateurs reflètent la bonne maîtrise du changement réalisé mais également le rôle central du dossier de lot dans le cadre d'un changement prévu.

La réécriture du dossier de lot permet d'établir ainsi une harmonisation des pratiques entre les personnes ou entre différentes entités de l'entreprise. Une telle modification assure une qualité constante dans la réalisation des produits et des services.



## CONCLUSION

Le milieu de la santé doit être vecteur de confiance et de sécurité pour l'ensemble de ses activités. L'industrie pharmaceutique a instauré une visibilité et une traçabilité performante, de ses paramètres et de ses procédés.

Le pharmacien, détenteur de l'acte de libération pharmaceutique, est un acteur essentiel dans la maîtrise de la qualité des produits disponibles sur le marché.

Le fait d'entrevoir le dossier de lot comme un pivot de l'activité pharmaceutique a permis d'instaurer comme objectifs : l'optimisation du gain de temps, des moyens et des ressources alloués vis-à-vis du processus de revue des dossiers de lots.

L'élaboration d'une check-list « Libération », au moyen d'outils qualité, a donné lieu à une nouvelle organisation de l'espace de travail. En plus de son rôle de verrou à la libération, cette nouvelle check-list doit affirmer son rôle de support à la revue effectuée par le pharmacien libérateur, en tant qu'outil de vérification et de traçabilité.

L'utilisation de la méthodologie Lean avec l'emploi de l'outil 5S, ayant pour projet la réorganisation visuelle, au sein du service Assurance Qualité, du circuit de relecture ; a permis de libérer du temps, aux chargés de revue des DDL afin d'être plus alertes dans la gestion de tout événement qualité.

Une fois avoir démontré le rôle central du DDL au sein de l'activité pharmaceutique. Sa réorganisation et sa maîtrise permet d'entrevoir des axes d'amélioration sur les étapes et événements intervenus lors de la conception d'un lot. Par son rôle central autour duquel s'agence l'ensemble des activités de production, le DDL garantit la prévention d'éventuelles anomalies tout en étant support aux investigations. L'identification de la cause racine et la modification documentaire de méthodes à l'origine de telles anomalies permet de standardiser et d'instaurer de nouvelles pratiques validées, afin d'éviter toute récurrence de non-conformité.

Ainsi un nouveau regard sur un élément appartenant au flux de gestion documentaire tel que le dossier de lot, s'avère être à la fois un vecteur d'amélioration et un support d'optimisation.

## Bibliographie

1. Chippaux JP. Préface. In: Démarche qualité et norme ISO 9001 : Une culture managériale appliquée à la recherche [Internet]. Marseille: IRD Éditions; 2018 [cité 8 oct 2022]. p. 7-11. (Didactiques). Disponible sur: <http://books.openedition.org/irdeditions/20639>
2. Cazeau B. Rapport d'information sur les dispositifs médicaux implantables et les interventions à visée esthétique. Tome I : Rapport. Enregistré à la Présidence du Sénat le 10 juillet 2012. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r11-653-1/r11-653-11.pdf>
3. Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain - ANSM [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>
4. Labrousse A. Une industrie normée ? Gouvernement par les normes, jeu sur les normes et internationalisation des chaînes de valeur dans le secteur pharmaceutique. Économie Inst [Internet]. 1 février 2013 [cité 7 août 2022];(18-19). Disponible sur: <https://journals.openedition.org/ei/577>
5. Comité pour la politique en matière de consommation. Les normes dans le monde d'aujourd'hui. [Internet]. [cité 8 août 2022]. Disponible sur: [https://www.iso.org/sites/ConsumersStandards/fr/1\\_standards.html](https://www.iso.org/sites/ConsumersStandards/fr/1_standards.html)
6. En bref - ANSM [Internet]. [cité 8 août 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/>
7. ANSM. Ouverture d'un établissement pharmaceutique fabricant/importateur. Juillet 2019. Ouverture d'un établissement pharmaceutique fabric.pdf.
8. Rôle et fonctions du Pharmacien Responsable en France. [Internet]. 12 novembre 2018 [cité 8 août 2022]. Disponible sur: <https://fr.axeregel.com/blog/9/role-et-fonctions-du-pharmacien-responsable-en-France>
9. ANSM. Guide bonnes pratiques de fabrication.2019-guide-bpf-mai-2019.pdf [Internet]. [cité 8 août 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/20/2019-guide-bpf-mai-2019.pdf>
10. Code de la santé publique. Cinquième partie : Produits de santé (Articles L5111-1 à L5542-2) - Légifrance

- [Internet]. [cité 8 oct 2022].  
Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000006125349/>
11. Maître Paul Henry Devèze. Rôles du pharmacien responsable intérimaire (PRI) et du pharmacien responsable adjoint (PRA).  
[Internet]. EM Produits de santé. 2021 [cité 8 août 2022].  
Disponible sur: <https://emfps.fr/roles-pri-et-pra/>
  12. Chauveau S. L’Affaire du sang contaminé (1983-2003).  
[Internet]. Les Belles Lettres; 2011 [cité 8 août 2022].  
Disponible sur: <https://halshs.archives-ouvertes.fr/halshs-00581650>
  13. Alexis. Le traité de Maastricht (1992)  
[Internet]. Touteurope.eu. 2022 [cité 8 août 2022].  
Disponible sur: <https://www.touteurope.eu/fonctionnement-de-l-ue/le-traite-de-maastricht-1992/>
  14. Office des publications de l’Union européenne.  
[Internet]. EUR-Lex - a16000 - EN - EUR-Lex. [cité 8 août 2022].  
Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/FR/legal-content/summary/public-health.html>
  15. Pôle Veille et Expertise Documentaire - Afnor. Le guide de la normalisation : Première approche.  
[Internet]. Guide\_de\_la\_normalisation\_2011\_ebook.pdf [cité 8 août 2022].  
Disponible sur: [https://ww2.ac-poitiers.fr/biochimie/sites/biochimie/IMG/pdf/Guide\\_de\\_la\\_normalisation\\_2011\\_ebook.pdf](https://ww2.ac-poitiers.fr/biochimie/sites/biochimie/IMG/pdf/Guide_de_la_normalisation_2011_ebook.pdf)
  16. AFMPS. Good Manufacturing Practices (GMP) ou bonnes pratiques de fabrication (BPF) des médicaments  
[Internet]. [cité 8 août 2022].  
Disponible sur:  
[https://www.afmps.be/fr/good\\_manufacturing\\_practices\\_gmp\\_ou\\_bonnes\\_pratiques\\_de\\_fabrication\\_bpf\\_des\\_medicaments](https://www.afmps.be/fr/good_manufacturing_practices_gmp_ou_bonnes_pratiques_de_fabrication_bpf_des_medicaments)
  17. Mergan D. ANNEXE 16 : Certification par une personne qualifiée et libération des lots.  
[Internet]. annexe\_16.\_fr\_def.pdf [cité 8 août 2022].  
Disponible sur:  
[https://www.afmps.be/sites/default/files/content/INSP/annexe\\_16.\\_fr\\_def.pdf](https://www.afmps.be/sites/default/files/content/INSP/annexe_16._fr_def.pdf)
  18. Cools A. BPF Partie III : Système Qualité Pharmaceutique (ICH Q10)  
[Internet]. partie\_iii-ich\_q10\_fr\_def.pdf [cité 8 août 2022].  
Disponible sur: [https://www.afmps.be/sites/default/files/content/parte\\_iii-ich\\_q10\\_fr\\_def.pdf](https://www.afmps.be/sites/default/files/content/parte_iii-ich_q10_fr_def.pdf)
  19. Floch, Christophe. ICH Q8, Q9, Q10 update. STP Pharma Pratiques. Septembre-octobre 2008, Vol. 18, 5, pp. 363-369

20. Le Mene Y. Proiciel de Gestion Intégré  
[Internet]. Management des Systèmes d'Information - Gestion de Projets. [cité 4 oct 2022].  
Disponible sur: <https://ingenierie-creations.fr/proiciel-de-gestion-integre/>
21. Licence L3 - Master IMOD parcours ISIO. Systèmes d'information d'entreprise - ppt video online télécharger ; 2006.  
[Internet]. [cité 4 oct 2022].  
Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/2572799/>
22. Thermofisher.com. Logiciel Watson LIMS - FR  
[Internet]. [cité 8 août 2022].  
Disponible sur: <https://www.thermofisher.com/fr/fr/home/digital-solutions/lab-informatics/watson-lims.html>
23. iqualit.com. Data Integrity : l'intégrité des données des Sciences de la Vie  
[Internet]. iQualit.; 31 août 2021 [cité 8 août 2022].  
Disponible sur: <https://www.iqualit.com/article/data-integrity-lintegrite-des-donnees-des-sciences-de-la-vie/>
24. Hohmann C. Guide pratique des 5S et du management visuel Ed. 2  
[Internet]. Editions d'Organisation; 2010 [cité 8 août 2022].  
Disponible sur:  
<http://univ.scholarvox.com/catalog/book/docid/45005565?searchterm=5s>
25. Butcher D. rédacteur chez MasterControl. Déviations et contrôle des changements – Fabrication de produits pharmaceutiques.  
[Internet]. MasterControl ; 7 janvier 2022 [cité 8 août 2022].  
Disponible sur: <https://www.mastercontrol.com/fr/gxp-lifeline/deviation-change-control-pharmaceutical-manufacturing>
26. Guyomard S. Traitement des résultats hors spécification (OOS).  
Article\_scientifique\_vague29\_0pdf\_articles\_29pdf3.pdf  
[Internet]. [cité 8 août 2022].  
Disponible sur: [https://www.a3p.org/wp-content/uploads/2010/03/article\\_scientifique\\_vague29\\_0pdf\\_articles\\_29pdf3.pdf](https://www.a3p.org/wp-content/uploads/2010/03/article_scientifique_vague29_0pdf_articles_29pdf3.pdf)
27. Pouillard N. La méthode des 5 M, pour une gestion de projet sans problème  
Méthode des 5M ou diagramme d'Ishikawa (PDF à télécharger)  
[Internet]. appvizer.fr. Mai 2020 [cité 8 août 2022].  
Disponible sur: <https://www.appvizer.fr/magazine/operations/gestion-de-projet/5-m-une-gestion-de-projet-sans-problemes>
28. Hashemitabar M. ISO9000 version 2015(E).pdf  
[Internet]. 15 septembre 2015 [cité 6 oct 2022].  
Disponible sur: [https://books-library.net/files/books-library.online\\_noo35290e5b0c49ce34523713-32362.pdf](https://books-library.net/files/books-library.online_noo35290e5b0c49ce34523713-32362.pdf)



29. Labille C, Boumendil L, Siegwalt F, Wauquier A, Bohrer G, Caste S, et al.  
Gestion des risques qualité dans les industries de santé. STP Pharma Prat Tech  
Réglementations. 2009;19(5):369-98.

## Annexes

### Annexe 1 : Questionnaire intersites - Benchmark

N°	Questions	Réponse du Département:		
		FAB	CONDI	AQ
1	Quelles sont vos POS relatives au DdL ?			
4	Êtes vous en DdL informatique ou en DdL papier ?			
7	A partir de quel ordre/document imprime-t-on les DdL ?			
8	Qui imprime les DdL ?			
2	Avez-vous une trame unique pour les Masters (notamment vocabulaire identique dans tous les DdL) ?			
6	Combien de pages pour un DdL moyen (hors annexes) ?			
9	Où sont stockés les DdL après impression ?			
26	Combien de DdL sont réécrits par an hors demande client ?			
27	Combien de DdL sont réécrits par an sur demande client ?			
5	Combien de DdL libérés imprimé par an ?			
3	Qui valide le Master vierge d'un DdL ?			
10	Qui remplit le DdL ?			
11	Qui valide le DdL rempli ?			
20	Comment remontent les DdL ?			
21	A quelle fréquence remontent les DdL ?			
12	Où sont stockés les DdL avant relecture ?			
13	Qui relit le DdL ?			
16	Quel est le délai de relecture ?			
14	Combien de personnes sont habilitées à relire les DdL ?			
15	Quelle est la formation suivie pour relire un DdL ?			
17	Quel est le niveau de revue ? (chacun revoit 100% du dossier, ou bien chacun à quelques points critiques à revoir, ou bien...)			
18	Disposez-vous d'une checklist facilitant la relecture ?			
19	Combien de DdL sont bons du premier coup ?			
22	Quel est le dernier point bloquant de la libération (habituellement) ?			
25	Avez-vous une démarche d'amélioration continue des DdL ?			
23	Où archivez-vous les DdL ?			
24	Combien de temps archivez-vous les DdL ?			
28	Quelle question auriez vous souhaité poser aux autres sites concernant les DdL ?			

## Annexe 2 : Document de décision pour acceptation d'un lot de production

	<b>DOCUMENT DE DECISION POUR ACCEPTATION D'UN LOT DE PRODUCTION</b>	
--	---	--

Spécialité : \_\_\_\_\_ Client : \_\_\_\_\_ Lot : \_\_\_\_\_

### DOSSIER DE FABRICATION

OUI	NA
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

I. **SAP + Opération de Production (OP) :**

N° de lot	
OUI	NON
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

II. **SAP + Master**

		OUI	NON
N° de lot	Matière Première	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Produit Semi-Fini (PSF)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Quantités produites	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

III. **Correspondance entre la Fiche transfert et le Dossier de fabrication**

➤ Apposer une « coche » en face de chaque éléments composants la « Fiche Transfert » une fois avoir vérifié son adéquation avec la donnée initiale

	OUI	NON
Date de fabrication	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MMF + Rendement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PM de Produit Semi-Fini (PSF)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nombre final de comprimés + Rendement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rendements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PSF livrés concordant avec quantité produite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

IV. **Feuille de travail + STARLIMS + BRT**

		OUI	NON	NA
	Conformité du BRT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
StarLims	Valider les informations saisies sur la Feuille de travail	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Approuver les valeurs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### DOSSIER DE CONDITIONNEMENT (DC)

OUI	NA
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

I. **SAP + Opération de Production (OP) :**

N° de lot	
OUI	NON
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

II. **SAP + Master**

		OUI	NON
Articles de Conditionnement :	Vérification N° de lot	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Vérification des codes articles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produit Fini	Vérification N° de lot	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Vérification de la Date de péremption	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Vérifications des codes articles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

III. **Réconciliation & Sérialisation**

	OUI	NON	NA
Réconciliation étiquette	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bilan de fin de lot	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rapport de sérialisation présent et conforme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

IV. **Rapport d'inspection (RI)**

	OUI	NON
Adéquation des numéros de lot avec SAP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### STARLIMS

I. **Préparation de dossier**

		OUI	NON	NA
Onglet : « Edition dossier »	Date de fabrication vérifiée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Date péremption complétée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Numéro de lot vrac vérifié	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Numéro de lot PF complété	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Quantité vérifiée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Onglet : « Libération de dossier »	Approbation et impression des CoA :	PSF	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		PF	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

II. **Vérification des Certificats d'Analyses(CoA)**

	OUI	NON
Résultats dans les spécifications	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Date de fabrication	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Date de péremption	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Numéros de lot	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### DOCUMENTS ANNEXES

I. **Check-List composition du dossier**

	OUI	NON
Bulletin d'analyse du PA (matière à titre)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Echantillon client	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres (préciser) :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anomalies :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

II. **SAP + CoA :**

		OUI	NON
Fenêtre : L5 24 « Bon de libération »	Similarité entre Quantité du CoA et SAP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Date de péremption conforme à notre CoA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fenêtre : « QA 32 »	Mise en stock « Libre » de la quantité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Onglet : « Caractéristique »	« A » dans la case code DU renseigné	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

III. **Confirmation du CoC**

	OUI	NON
Attestation (Certificat de Conformité)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

DECISION			
CONFIRMATION DU LOT ENTIER	<input type="checkbox"/>	REFUS DU LOT ENTIER	<input type="checkbox"/>
CERTIFICATION DU LOT ENTIER	<input type="checkbox"/>		
ACCEPTATION D'UNE FRACTION DE LOT	<input type="checkbox"/>	REFUS DU RESTE DU LOT	<input type="checkbox"/>
- identification :		- identification :	
- quantité :		- quantité :	

Adents – Lots sérialisés

	OUI	NON
Fenêtre : « Configuration avancée – Exportation »	Exporter les N° de série (POS Q50 – 199 en vigueur) ;	<input type="checkbox"/>
	Rechercher le lot dans « Exportation Manuelle » ;	<input type="checkbox"/>
	Enregistrement de l'extraction dans le dossier client.	<input type="checkbox"/>
	Scanner le CoC au Responsable Magasin	<input type="checkbox"/>

Signature du Pharmacien AQ : \_\_\_\_\_

Date : \_\_\_\_\_



### Annexe 3 : Consigne au poste

CAP Mise en gélule			
TYPE :		<input type="checkbox"/> Connaissance de base	<input checked="" type="checkbox"/> Problème
		<input type="checkbox"/> Amélioration	Page 1/1
LOCALISATION :	Atelier pelliculage		SOUS-ENSEMBLE : Excipients
SÉCURITÉ :	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	Autre :	
Problème:			
2 non-conformités en dosage de <span style="float: right;">probablement dues</span> à une surcharge en grain des gélules			
Axe d'amélioration: Cibler une masse de 20 gélules comprise entre 10,408 et 10,671 g Tout au long de la mise en gélule			
<b>CONTROLE MASSE MOYENNE SUR 20 GELULES</b> (Toutes les 15 minutes la 1 <sup>ère</sup> heure puis toutes les 30 minutes)			
Noter les valeurs (contenu de la gélule)			
Limite de réaj. (+ 5.0 %)	11.067	Au-delà de cette limite, rejeter les gélules fabriquées depuis la dernière pesée conforme	
	10.935		
Limite de réaj. (- 5.0 %)	10.803		
	10.671		
Masse nominale	10.540		
	10.408		
Limite de réaj. (+ 2.5 %)	10.377		
	10.145		
Limite de réaj. (- 2.5 %)	10.013	En deçà de cette limite, rejeter les gélules fabriquées depuis la dernière pesée conforme	
Aspect gélules CfA / NCfA Si NCfA, prévenir la maintenance			
Heure du contrôle			
Spécifications : Masse = masse de poudre dans une gélule = 0,527 g			
Rédigé par :		Approuvé par :	
Date:	Visa :	Date:	Visa :



## Serment de Galien

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

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(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant

du Président du jury

Nom :

Nom :

Prénom :

Prénom :

## Résumé

En France, l'autorité de santé, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), s'appuie sur les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) des médicaments à usage humain. Cet ensemble de lignes directrices destiné à la bonne réalisation des procédés de fabrication agit comme référentiel réglementaire opposable lors des inspections des établissements pharmaceutiques.

L'adage selon lequel « *la qualité c'est écrire, ce que l'on fait, faire ce que l'on écrit et le prouver* » est toujours d'actualité. Le pharmacien industriel a pour obligation de s'assurer que les étapes de production, ont été respectées selon les BPF. La maîtrise des processus de fabrication et de libération des lots pharmaceutiques est assurée au moyen de la constitution de Dossiers de Lots.

Cette thèse aborde dans un premier temps, l'optimisation de la revue des dossiers de lots au sein du service Qualité par le biais d'outils qualité. Dans un second temps, ce document aborde le potentiel du dossier de lot en tant qu'axe d'amélioration dans la prévention et la correction d'évènements qualité.

## Mots-clés

Dossier de lot – Bonnes Pratiques de Fabrication – Pharmacien industriel –  
Amélioration continue – Investigation – Change Control – Out Of Specification –  
Gestion du Risque Qualité