

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année... 2022

N° ...90...

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

.....
Mathieu Schulz
.....
...

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE ... 05/12/2022

Les Revues Qualité Produit : simple contrainte réglementaire ou levier d'amélioration continue ?

Application au cas d'exploitants de médicaments génériques

JURY

Président : Mme Viaud-Massuard Marie-Claude, enseignant-chercheur à l'université de Tours

Membres :

Mme Vergote Jackie, enseignant-chercheur à l'université de Tours

Mme Serrault Aude, chargé d'assurance qualité au sein des laboratoires Zentiva

Mme Vial Coralie, responsable qualité au sein des laboratoires Zentiva

ANNEE : 2022 - 2023

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDAU, Mme Claire POUPLARD

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
THIBAULT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

36 MAITRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE

HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

POUPIN	Pierre	BIOSTATISTIQUES ET SANTE PUBLIQUE
RAMDANI	Yanis	IMMUNOLOGIE
TULOU	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

3 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

AMRANE	Dyha	CHIMIE ORGANIQUE
MEHENNI	Lyes	CHIMIE ANALYTIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat enseig)	Soledad	ANGLAIS
--------------------------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



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 ;*

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

***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 ;*

***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.*

Date : 05/12/2022

L'étudiant

M SCHULZ Nothman

Le Doyen de la Faculté

Professeur Denys BRAND

Remerciements

Je souhaiterais dans un premier temps remercier l'ensemble des membres de mon jury. Ainsi, je remercie Jackie Vergote et Aude Serrault, co-directeurs de ma thèse, ainsi que Coralie Vial pour m'avoir accompagné dans ce travail et avoir accepté de constituer mon jury. Je remercie également Marie-Claude Viaud-Massuard pour avoir accepté de présider la soutenance de ma thèse.

Plus largement, je voudrais remercier ceux qui m'ont partagé leur expérience et assisté dans l'élaboration de mon sujet, de mon plan, et dans la rédaction de cette thèse : Olivier Rossi, Pierre Tchoreloff, Stéphane Couvreur, Lucie Auprêtre.

Je remercie l'ensemble des professionnels qui m'ont encadré et tant appris durant l'ensemble de mes stages et durant mon alternance.

Je remercie également l'ensemble de mes amis qui ont été présents durant mon cursus : Théo Mondou, Simon Jumelin, Maxime Caraty, Quentin Stéphano, Salah Cheikh, Hadrien Furon, Romain Rouhalde, Adeline Lauriot, Anaïs Genest, Julie Klotz, Michael Tafowo Mba, Gaetan Rahard, Maxence Bauvais, Sidonie Weinberg et tant d'autres.

Je remercie ma famille et mes parents pour leur soutien inconditionnel.

Sommaire

I.	Introduction	9
II.	Contexte	11
A.	Circuit d’approvisionnement du médicament.....	11
B.	Responsabilités et statut exploitant.....	17
C.	Chapitre 1 et ICH Q10 : Système Qualité Pharmaceutique.....	23
D.	Système qualité pharmaceutique : architecture et mise en place.....	27
III.	Revue qualité produit : définition.....	38
A.	Revue qualité produit : définition	38
B.	La RQP comme outil d’amélioration.....	48
IV.	La RQP pour l’exploitant de médicaments génériques : de la contrainte à l’outil d’amélioration	51
A.	Contraintes et difficultés.....	51
B.	Processus initial de gestion, d’évaluation et de revue exploitant (SIPOC)	55
C.	Leviers d’amélioration possibles	64
V.	Conclusion.....	68
VI.	Bibliographie	69

Liste des abréviations

(par ordre alphabétique)

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence National de sécurité du médicament et des produits de santé

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPDG : Bonnes Pratiques de Distribution en Gros

CAPA : Corrective Action and Preventive Action

CSP : Code de la Santé Publique

CTD : Common Technical Document

EMA : European Medicines Agency

GED : Gestion Electronique des Documents

GMP : Good Manufacturing Practices

ICH : International Council for Harmonisation

IPC : In-Process Control

PDCA: Plan, Do, Check, Act

QMS : Quality Management System

RQP : Revue Qualité Produit

SQP : Système Qualité Pharmaceutique

UE : Union Européenne

Liste des tableaux

Tableau 1 : interprétation technique

Tableau 2 : regroupement des items par thématique abordée

Tableau 3 : processus supports

Liste des figures

Figure 1 : schéma d'un circuit d'approvisionnement localisé en France hors fournisseurs des matières premières

Figure 2 : schéma d'un circuit d'approvisionnement localisé en Europe hors fournisseurs de matières premières

Figure 3 : schéma d'un circuit d'approvisionnement complexe localisé en partie hors UE, hors fournisseurs de matières premières

Figure 4 : organisation schématique du Chapitre 1 des BPF

Figure 5 : organisation du système documentaire

Figure 6 : la RQP : source de connaissance

Figure 7 : cartographie du processus de gestion, d'évaluation et de revue exploitant des RQP

I. Introduction

Les revues qualité produit (RQP) sont un outil indispensable de la démarche qualité. La fabrication et de nombreux autres processus interviennent dans la RQP. En France, les trois acteurs majeurs de la commercialisation du médicament concernés sont : exploitant, titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et fabricant.

La RQP doit transmettre suffisamment d'informations sur le processus de fabrication et le suivi du produit pour garantir la maîtrise de la qualité du produit. Il s'agit également de fournir les connaissances nécessaires à l'amélioration du procédé et de la qualité du produit.

Cependant, la RQP n'est souvent pas réalisée de manière à pouvoir être exploitée à son plein potentiel. Les difficultés liées aux RQP concernent également les sites exploitants. Les exploitants sont responsables de l'évaluation des RQP, et en partie de la réalisation de ces dernières. En 2022, au 15 Septembre, 2 laboratoires avaient reçu une injonction de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé (ANSM) en raison, en partie, d'une mauvaise gestion des RQP.

La difficulté du laboratoire exploitant est d'organiser un processus efficace de gestion, d'évaluation et de revue exploitant des RQP. Les RQP sont souvent perçues comme une contrainte réglementaire. Si le niveau de contrainte est trop important, alors la RQP n'est plus un outil d'amélioration continue.

Cette problématique sera traitée : « Les revues qualité produit : simple contrainte réglementaire ou outil d'amélioration continue. Application au cas d'exploitants de médicaments génériques ». Pour ce faire, dans un premier temps, le système qualité pharmaceutique (SQP) devant être mis en place au sein des laboratoires sera défini selon la ligne directrice ICH Q10 et le chapitre 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). L'objectif de cette première partie sera de comprendre la démarche qualité et différentes notions associées : L'amélioration continue, la gestion de la connaissance etc... Le but sera également de comprendre le rôle de la RQP au sein de ce SQP. Par la suite la partie « revue qualité produit : définition et outil d'amélioration » abordera les acteurs associés à la RQP et comment celle-ci peut être exploitée. Ces deux parties permettront de démontrer que la RQP est un outil d'amélioration continue.

Enfin, dans une dernière partie, le point de vue de l'exploitant sera abordé. Les difficultés de l'exploitant liées à la gestion des RQP y seront décrites. Par la suite le processus de gestion, d'évaluation et de revue exploitant sera décrit. Enfin les leviers d'amélioration utilisables par l'exploitant pour améliorer sa gestion des RQP seront développés. Cette dernière partie permettra de souligner que la RQP, par la nécessité d'organiser un processus optimisé, et d'allouer des ressources importantes est une contrainte. Cependant, l'exploitant peut optimiser ses processus pour dépasser la notion de contrainte et prendre ses responsabilités dans l'amélioration continue du procédé et de la qualité du produit grâce aux RQP.

II. Contexte

A. Circuit d'approvisionnement du médicament

Remarque : dans l'ensemble du document, le terme « médicament » est utilisé pour désigner un produit disposant d'une autorisation de mise sur le marché. De ce fait, un certain nombre d'étapes, qui sont nécessaires à l'obtention d'une AMM pour un médicament, ne sont pas abordées dans cette thèse d'exercice, à savoir :

- *Les phases de développement comprenant la recherche, les essais pré-cliniques et les essais cliniques*
- *L'élaboration du processus de production, qui se doit d'être fiable et résilient*
- *La rédaction du Common Technical Document (CTD) nécessaire à la demande d'AMM.*

Au sein de cette partie, l'ensemble des étapes nécessaires à la fabrication et à la commercialisation du médicament seront brièvement présentées et définies. L'objectif est de comprendre comment s'organise la fabrication d'un médicament et de souligner la diversité des acteurs et leurs responsabilités.

La fabrication et la commercialisation d'un médicament sont constituées d'un certain nombre d'étapes faisant intervenir de nombreux acteurs. Ces étapes permettant de délivrer au patient un produit fini de qualité suffisante, efficace et sûr sont :

- Étape 1 : l'approvisionnement en substance active
- Étape 2 : l'approvisionnement en excipients
- Étape 3 : l'approvisionnement en articles de conditionnement
- Étape 4 : la fabrication du produit intermédiaire en vrac
- Étape 5 : le conditionnement Primaire
- Étape 6 : le conditionnement Secondaire
- Étape 7 : le contrôle de la Qualité
- Étape 8 : la certification
- Étape 9 : l'exploitation
- Étape 10 : la distribution
- Étape 11 : la délivrance

Les étapes de fabrication du vrac et de conditionnement primaire permettent l'obtention de produits intermédiaires. Le produit fini est obtenu à la suite du conditionnement secondaire.

Ces étapes nécessaires sont réalisées par différents types d'établissements. Ces derniers sont chacun responsables des activités qu'ils réalisent et celles-ci sont réglementées. Les BPF sont le référentiel en vigueur pour la plupart de ces étapes : de la fabrication des substances actives [1] à la certification du produit. La distribution et le stockage doivent être réalisées selon les Bonnes Pratiques de Distribution en Gros (BPDG) [2].

Pour comprendre l'organisation de la fabrication et de la commercialisation, il faut comprendre le lien entre les acteurs. Les responsabilités des différents acteurs sont notamment explicitées au sein des cahiers des charges, dans lesquels sont définis les donneurs d'ordre et les accepteurs d'ordre. Les donneurs d'ordre confient une ou plusieurs responsabilités à l'accepteur d'ordre. En effet les étapes d'approvisionnement sont effectuées par des fournisseurs, qui établissent donc des cahiers des charges avec l'utilisateur des matières premières (le fabricant). Dans ce cas le fournisseur de matière première est accepteur d'ordre, et le fabricant est donneur d'ordre. De la même manière, le fabricant du produit intermédiaire non conditionné (vrac), sera l'accepteur d'ordre du fabricant chargé du conditionnement primaire. Les différents acteurs sont tous liés par des cahiers des charges afin de définir clairement les responsabilités de chacun [3].

Les réglementations autour des activités et le partage formel des responsabilités participent à l'obtention d'un médicament de qualité. Cependant il faut définir ce que signifie un produit de qualité suffisante. La qualité des matières premières et des produits est garantie par le respect des spécifications. Selon les BPF, les spécifications « décrivent en détail les exigences auxquelles doivent se conformer les produits et composants utilisés ou obtenus au cours de la fabrication. Elles servent de base à l'évaluation de la qualité » [4]. Les spécifications sont décrites dans le dossier d'AMM. Lorsque les matières premières ou les produits sont contrôlés, il est nécessaire de s'assurer que les paramètres évalués sont conformes aux spécifications. Ainsi, si les matières, les produits intermédiaires et les produits finis sont conformes aux spécifications, alors ils sont de qualité suffisante.

a) Étapes 1 à 3 : l'approvisionnement en matières premières et articles de conditionnement

Les matières premières (substances actives et excipients) et articles de conditionnement sont approvisionnés par différents fournisseurs. Tous ces fournisseurs ne sont pas soumis aux BPF. En effet, seuls les fabricants de substance active se doivent de respecter les BPF. Cependant, toutes « les matières premières à usage pharmaceutique doivent répondre aux spécifications de la pharmacopée quand elles existent » [1]

Le donneur d'ordre (le site fabricant) doit s'assurer de la qualité des matières fournies. Il s'assure ainsi du respect des spécifications requises par le dossier d'AMM et le cahier des charges établi avec le fournisseur [5].

b) Étapes 4 à 8 : la fabrication des produits intermédiaires et finis, conditionnement, contrôle de la qualité et certification

Un ou plusieurs fabricants peuvent intervenir dans la fabrication du médicament. La fabrication du médicament comprend les étapes suivantes : fabrication du vrac, conditionnement primaire, conditionnement secondaire, contrôle de la qualité, certification. La certification est l'étape finale de la fabrication. Un lot de produit fini est certifié lorsque le fabricant a l'assurance, grâce au contrôle qualité, de la conformité du lot aux spécifications du dossier d'AMM [6]. Les étapes de fabrication doivent être réalisées selon la législation relative à la fabrication du médicament : les Bonnes Pratiques de Fabrication. Les produits intermédiaires et finis doivent être conformes aux spécifications du dossier d'AMM et aux exigences des cahiers des charges établis.

c) Étape 9 : l'exploitation du médicament

Un médicament commercialisé en France doit être nécessairement exploité en France. L'exploitation inclut les étapes suivantes : le suivi et rappel des lots sur le marché, les réclamations, le stockage des lots, la pharmacovigilance et l'information médicale, la distribution, les activités de marketing. Cette mission est assurée par l'exploitant [7].

Souvent, l'exploitant sous-traite la réception et le stockage des lots à un ou plusieurs dépositaires. Un cahier des charges est alors établi entre les deux parties. Le dépositaire a ainsi la responsabilité de stocker les médicaments et de les distribuer aux clients directs de

l'exploitant. Le dépositaire n'a jamais la propriété des médicaments et agit uniquement pour le compte de l'exploitant [7].

L'exploitation du médicament est une notion complexe qui sera développée dans la partie suivante « Responsabilité et statut exploitant ».

d) Etape 10 : la distribution du médicament

La distribution vers les officines et autres centres de soin est réalisée en majorité par les grossiste-répartiteurs qui achètent les médicaments aux exploitants et en sont donc les propriétaires. Les grossiste-répartiteurs ont la responsabilité de stocker les médicaments dont ils disposent, conformément aux conditions de stockage définies dans le dossier d'AMM. La réalisation des activités de distribution doit être conforme à la législation relative à la distribution en gros des médicaments : les BPDG [2].

e) Etape 11 : la délivrance du médicament

Les officines et les centres hospitaliers, entre autres, stockent puis délivrent le médicament aux patients.

f) Exemples de schémas de chaîne d'approvisionnement du médicament

Les circuits menant à un médicament délivré peuvent être plus ou moins complexes. Dans les cas les plus simples, un seul et même laboratoire en France se charge de se fournir les matières premières et les articles de conditionnements auprès de fournisseurs. Dans un second temps, la fabrication des produits intermédiaires et finis est réalisée sur un même site de fabrication appartenant à ce laboratoire. Le produit fini est ensuite distribué du site de fabrication vers le dépositaire du laboratoire. L'exploitation et la fabrication peuvent être réalisées sur 2 sites distincts ou sur un même site. Cette situation est illustrée par la figure 1.

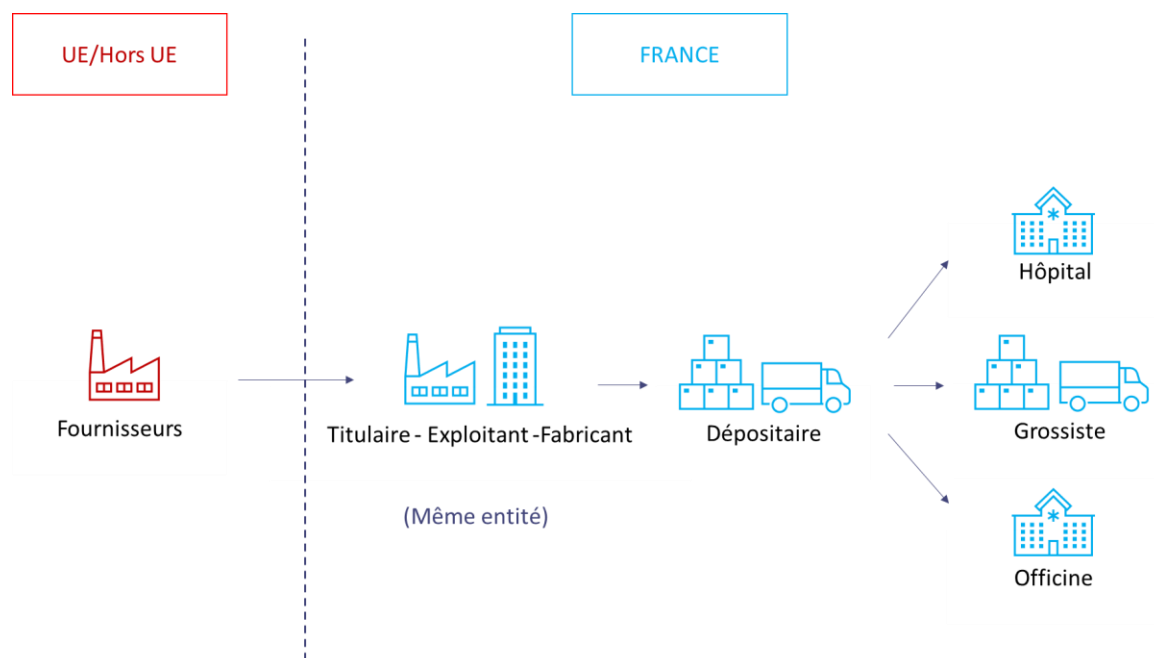


Figure 1 : schéma d'un circuit d'approvisionnement localisé en France hors fournisseurs des matières premières

Dans un cas intermédiaire, plusieurs sites de fabrication situés en Union Européenne peuvent être responsables de différentes étapes de fabrication. Il est en effet assez fréquent qu'un site de fabrication se charge de la fabrication du produit en vrac, puis que ce vrac soit acheminé à un second site de fabrication chargé du conditionnement, du contrôle et de la certification. Cette situation est illustrée sur la figure 2

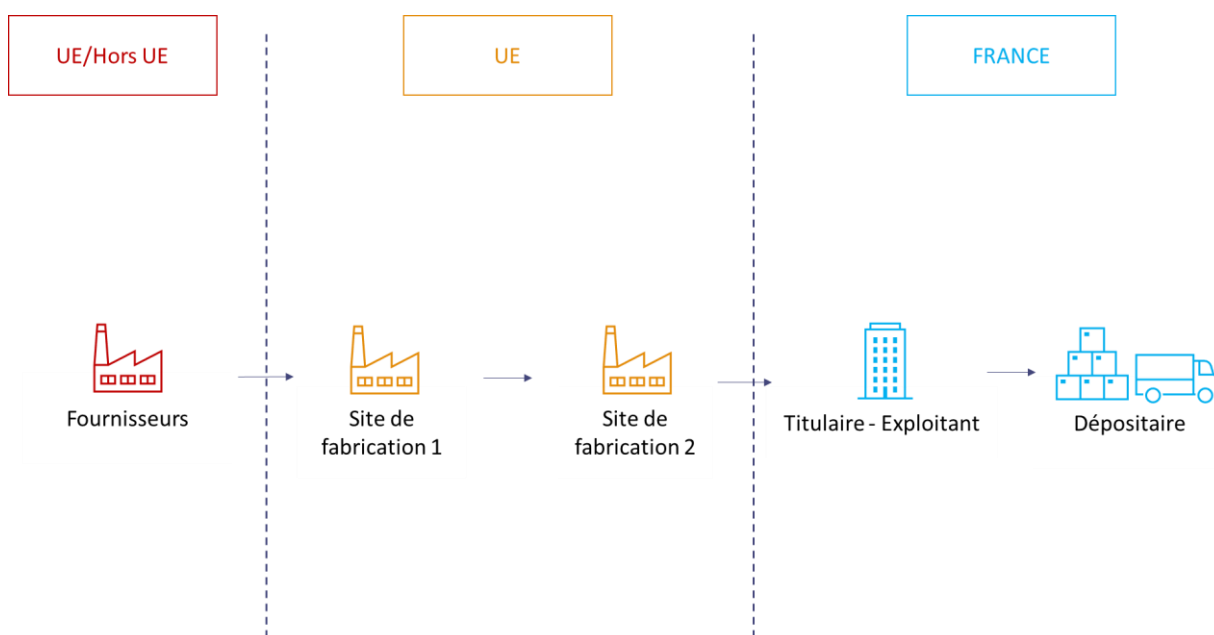


Figure 2 : schéma d'un circuit d'approvisionnement localisé en Europe hors fournisseurs de matières premières

Dans le cas le plus complexe, les étapes de fabrication peuvent toutes être réalisées sur un ou plusieurs sites de fabrication hors Union Européenne. Dans ce cas, le lot certifié hors Union Européenne doit être acheminé vers un site importateur en Union Européenne. Ce lot peut être accompagné d'un échantillon représentatif du lot préalablement préparé par le site exportateur. Le but est que l'échantillon soit transporté dans les mêmes conditions que le reste du lot. L'échantillon peut également être préparé sur le site Européen importateur. In fine l'échantillon doit être contrôlé afin que le lot soit recertifié [6] en Union Européenne dans le but de pouvoir être distribué et commercialisé dans un pays de l'Union Européenne. Cette situation est illustrée par la figure 3.

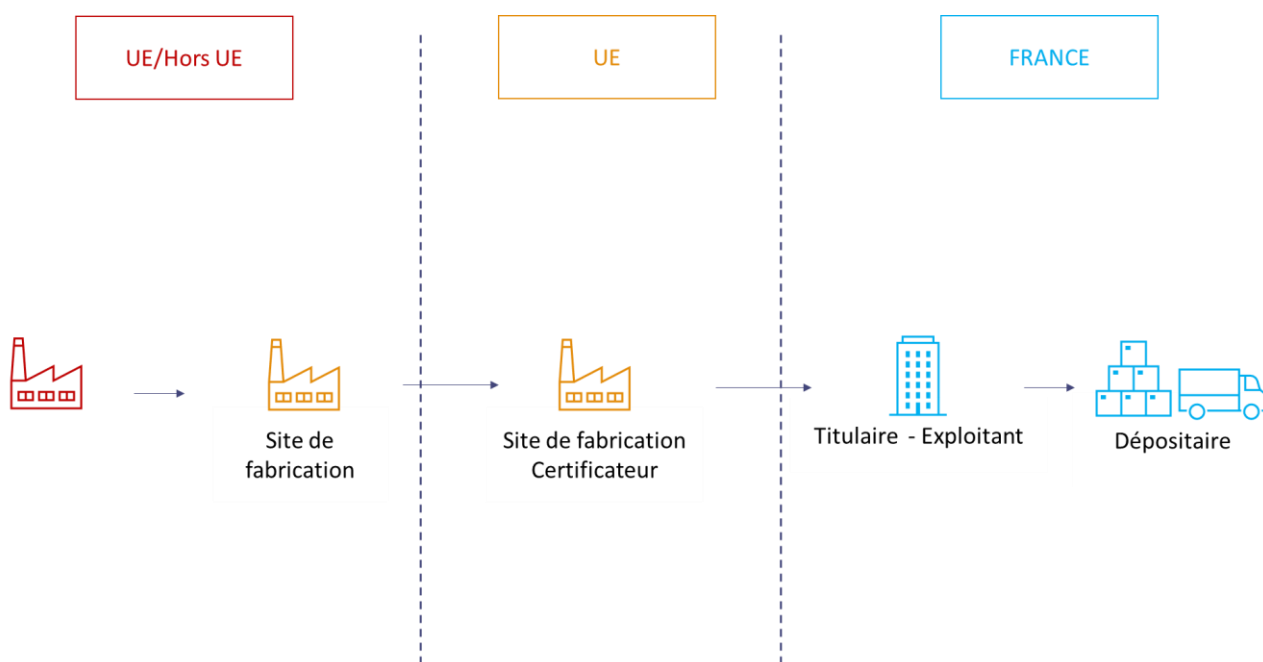


Figure 3 : schéma d'un circuit d'approvisionnement complexe localisé en partie hors UE, hors fournisseurs de matières premières

La complexité de la fabrication et de la commercialisation d'un médicament implique de nombreux acteurs. Il est donc nécessaire que ces activités soient encadrées par une législation stricte, complète et évolutive. Les responsabilités légales des principaux acteurs seront davantage développées dans la partie suivante.

B. Responsabilités et statut exploitant

Cette partie se focalisera sur trois acteurs en particulier que sont : le fabricant, l'exploitant, et le titulaire d'AMM. L'exploitation du médicament peut être réalisé par le titulaire de l'AMM. La responsabilité des fournisseurs ne sera pas abordée puisque le fabricant a la responsabilité finale de la certification du médicament. La responsabilité des distributeurs ne sera pas non plus développée. En effet, le dépositaire agit pour le compte de l'exploitant. Le grossiste, quant à lui, est un client de l'exploitant uniquement responsable du stockage et de la distribution du médicament dont il a provisoirement la propriété.

Dans un premier temps l'objectif de cette partie sera de comprendre les responsabilités du fabricant, du titulaire de l'AMM et de l'exploitant. Ces trois acteurs sont les piliers de la qualité, de l'efficacité et de la sûreté du médicament. Par la suite, le statut exploitant sera développé dans le but de comprendre concrètement les responsabilités de l'exploitant impactant la qualité du médicament.

1. Responsabilités des différents acteurs

De l'achat des matières premières à la mise à disposition pour distribution du produit certifié, 3 acteurs majeurs peuvent être distingués : le fabricant, l'exploitant et le titulaire de l'AMM. Les statuts et les responsabilités du Fabricant et de l'exploitant sont définis synthétiquement dans l'Article R5124-2 du Code de la Santé Publique (CSP) [8]. Concernant le titulaire de l'AMM, il est possible de se référer aux BPF au sein desquelles les responsabilités du titulaire ayant un impact sur la qualité du produit sont décrites de manière sporadique. Cependant l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a élaboré un document de synthèse nommé « Reflection paper on good manufacturing practice and marketing authorisation holders » afin de regrouper les responsabilités du titulaire de l'AMM [9].

a) Fabricant

L'article L5121-5 du CSP dicte que les opérations de « préparation, d'importation, d'exportation, de distribution en gros et l'activité de courtage de médicament ainsi que la pharmacovigilance, doivent être réalisées en conformité avec des bonnes pratiques dont les principes sont définis par la décision de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé » [2].

D'après l'article R5124-2 du CSP, « la Fabrication comprend les opérations concernant l'achat des matières premières et des articles de conditionnement, les opérations de production, de contrôle de la qualité, de libération des lots, ainsi que les opérations de stockage correspondantes » [2]. Ces opérations doivent être réalisées selon les bonnes pratiques correspondantes, les BPF.

b) Exploitant

D'après l'article R5124-2 du CSP, « l'Exploitation comprend les opérations de vente en gros ou de cession à titre gratuit, de publicité, d'information, de pharmacovigilance, de suivi des lots et, s'il y a lieu, de leur retrait ainsi que, le cas échéant, les opérations de stockage correspondantes » [8]. L'exploitation peut être assurée « par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché [...] ou pour le compte de ce titulaire » [8]. Dans le cas où l'exploitant et le titulaire de l'AMM sont différents, la répartition des « opérations constitutives de l'exploitation du médicament » [8] est définie dans un cahier des charges.

Le statut exploitant est une particularité française. Il s'agit d'un statut complexe regroupant des responsabilités très diverses mais indispensables à la santé publique et à la sécurité du patient. Tout laboratoire commercialisant un médicament en France doit disposer d'un site exploitant en France.

c) Titulaire de l'AMM

Pour définir les responsabilités du titulaire de l'AMM, il faut se référer au « Reflection paper on good manufacturing practice and marketing authorisation holders ».

Le titulaire de l'AMM est en partie responsable des activités suivantes :

- « Outsourcing and technical agreements
- Audits and Qualification Activities
- Communication with Manufacturing Sites [...]
- Product Quality Reviews
- Quality Defects, Complaints, and Product Recalls
- Maintenance of Supply of Medicinal Products
- Continual Improvement Activities" [9]

En résumé, le titulaire doit s'assurer que ses sous-traitants, notamment de fabrication et de distribution, sont suffisamment compétents et en conformité avec les bonnes pratiques. De plus le titulaire doit maintenir une communication suffisante, en fournissant au fabricant les informations nécessaires à la bonne réalisation des activités. Par ailleurs, le titulaire de l'AMM doit suivre le procédé de fabrication et les lots sur le marché, notamment par les réclamations. Il se doit d'approvisionner en quantité suffisante le marché et a un rôle dans l'amélioration continue des processus dont il a la charge bien qu'il les délègue. Le titulaire de l'AMM a donc des responsabilités importantes dans des champs très diversifiées.

d) Synthèse sur le rôle de l'exploitant et du titulaire

L'exploitant et le titulaire de l'AMM ont une mission commune : le suivi des lots [8]. Ce suivi permet de s'assurer que le médicament commercialisé est de qualité, efficace et sûr pour le patient jusqu'à sa date de péremption. Il s'agit d'une mission très complexe regroupant plusieurs activités qui seront détaillées plus tard. A la différence du titulaire de l'AMM, l'exploitant doit nécessairement être localisé en France. Il représente donc un interlocuteur de choix, responsable devant la loi française des missions qui lui sont attribuées.

2. L'exploitant

Selon le CSP, l'exploitant a des obligations de santé publique concernant de multiples activités, notamment la pharmacovigilance et le suivi des lots. Pour répondre à ces obligations, un site exploitant dispose de plusieurs départements : qualité, réglementaire, pharmacovigilance et information médicale. Ces services sont placés sous la responsabilité d'un directeur des affaires scientifiques qui peut être le Pharmacien Responsable du laboratoire exploitant. Le Pharmacien Responsable est responsable personnellement devant la loi [7] de la conformité des activités du laboratoires aux référentiels applicables tels que les BPF, les BPDG, les BPPV et le CSP.

Le suivi des lots est une notion complexe comportant une multitude de missions. Ces missions sont directement liées à la qualité du médicament.

La particularité des exploitants de médicaments génériques est la richesse du portefeuille produit. Le prix des médicaments générique est très bas. L'objectif est de vendre des volumes très importants. La charge de travail liée aux différents processus qualité est donc plus importante pour ces laboratoires.

3. Le suivi des lots par l'exploitant

Le suivi des lots peut se définir par la surveillance de la qualité des produits finis distribués, et ce jusqu'à leur péremption. Cependant cette notion peut être élargie au suivi du médicament commercialisé. Suivre le médicament commercialisé inclut également une volonté de surveiller les activités en amont de la distribution. Cette démarche a pour but de limiter les risques de défauts qualité pouvant avoir un impact direct ou indirect sur les patients, ce qui est le but initial du suivi des lots.

Divers processus sont mis en place par l'exploitant pour le suivi du médicament commercialisé :

- Le contrôle des lot en attente de distribution
- La gestion des réclamations, des signalements et des rappels de lots
- La gestion des excursions de températures et des retours
- La gestion des stocks et es ruptures
- La maîtrise des activités externalisées
- Les RQP

a) Le contrôle des lots en attente de distribution

Lorsqu'un lot est réceptionné par le dépositaire, un contrôle des articles de conditionnement est réalisé sur un échantillon de ce lot. Ce contrôle s'accompagne d'une vérification des documents liés aux transports, des quantités réceptionnées, des mentions relatives au conditionnement (codes articles), des certificats d'analyses et de conformités du lot. Si aucune anomalie n'est détectée, alors le département qualité délivre une autorisation de distribution du lot. Celui-ci peut alors être mis sur le marché et vendu aux clients directs du laboratoire [6].

b) Réclamations, signalements et rappels de lot

Une fois le médicament distribué, toute anomalie soupçonnée remontée du marché peut faire l'objet d'une réclamation, conformément au chapitre 8 des BPF. Cette réclamation peut elle-même faire l'objet d'un cas de pharmacovigilance si un risque patient est identifié. Une investigation de l'échantillon défectueux peut être effectuée. L'anomalie soupçonnée peut faire l'objet d'un signalement à l'ANSM par le laboratoire ou par la personne remontant l'anomalie.

Une réclamation ou un signalement peut engendrer un rappel de lot si un risque patient important est avéré [10].

c) **Excursions de température, retours et ruptures**

Toute anomalie relative à la température pendant le transport ou lors du stockage des produits fait l'objet d'une investigation par le département qualité [11]. Le but est de décider si le produit peut être utilisé ou non et dans quelles circonstances.

Des produits peuvent être retournés par les clients (officines, grossistes etc...) vers le dépositaire pour diverses raisons, par exemple dans le cas d'une erreur de commande. Les produits retournés font l'objet d'une investigation par le département qualité avant remise en stock ou destruction.

La gestion des ruptures représente une activité tout aussi primordiale, car l'absence de traitement peut représenter un risque pour le patient.

d) **Maîtrise des activités externalisées**

Conformément au chapitre 7 des BPF [3], la qualité d'un lot distribué ne peut être assurée sans la maîtrise des activités externalisées. Cette maîtrise peut être assurée par une tenue à jour et un suivi des cahiers des charges d'une part, et par la réalisation d'audits réguliers pour évaluer la compétence et la conformité des sous-traitants aux bonnes pratiques d'autre part.

e) **Revue Qualité Produit**

Dans le cadre de la maîtrise des activités externalisées en autres, l'exploitant évalue les RQP réalisées par le fabricant. Ces revues comportent un ensemble d'éléments et offrent des informations sur le système qualité ainsi que sur le procédé de fabrication. Ces revues comportent également des données ayant un impact sur le suivi des lots. Par exemple, les données de stabilité peuvent engendrer un rappel de lot si les résultats ou les tendances révèlent une non-conformité avérée ou à venir représentant un risque pour le patient [12].

La RQP est un outil complet, très polyvalent et complexe qu'il est nécessaire de comprendre afin de l'exploiter le mieux possible et d'en tirer pleinement parti.

Avant de définir plus en détails la RQP, il faut comprendre son rôle au sein du système qualité pharmaceutique. La partie suivante sera donc une analyse du système qualité

pharmaceutique s'appuyant sur plusieurs référentiels. Ainsi il sera possible de replacer la RQP au sein de ce système pour comprendre la finalité de cette revue.

C. Chapitre 1 et ICH Q10 : Système Qualité Pharmaceutique

Afin de définir la nature et les objectifs d'une Revue Qualité Produit, l'analyse des référentiels est incontournable. En effet il faut maîtriser le Chapitre 1 : Système Qualité Pharmaceutique des BPF, ainsi que l'ICH Q10 : Système Qualité Pharmaceutique. L'abréviation ICH signifie "International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use"

Dans cette partie, le Chapitre 1 des BPF et l'ICH Q10 seront donc décortiqués et réorganisés pour étudier toutes les notions qui y sont présentes et définir l'architecture du système qualité pharmaceutique.

1. Présentation des référentiels

Avant toute chose, il faut comprendre l'origine et l'objectif de ces deux référentiels, ainsi que leurs places dans le cadre législatif de l'industrie pharmaceutique.

a) Les Bonnes Pratiques de Fabrication

Les BPF élaborées par l'ANSM prennent leurs racines des Good Manufacturing Practices (GMP), elles-mêmes élaborées par l'EMA. Ces GMP ont pour objectif de décrire les standards minimums qui doivent être respectés lors de la fabrication du médicament. Le guide de l'EMA a pour objectif d'harmoniser les pratiques de fabrications au niveau européen et de coordonner les inspections afin de vérifier leur bonne application. De surcroît, le respect des GMP ne s'applique pas seulement aux entreprises européennes mais à toute production de médicament qui serait destinée au marché de l'Union Européenne, quelle que soit la localisation de cette production. L'application des GMP a pour but l'obtention d'un médicament de qualité constante et appropriée à l'usage, conforme aux spécifications du dossier d'AMM [13].

Cependant les GMP européennes sont une directive donc leur application nécessite une retranscription dans le droit national par les états de l'Union Européenne. Les BPF en vigueur en France sont la retranscription française des GMP européennes.

Les BPF ont été élaborées par l'ANSM sur la base des GMP européennes [14]. Elles ne sont pas un texte de loi donc, leur application n'est pas obligatoire telles qu'elles sont éditées. L'obligation d'application des BPF par certains acteurs pour certaines opérations est rendue obligatoire par l'inscription de cette obligation dans le CSP, recueil de lois relatives à la santé au sein du droit français. Les articles L.5121-5 [2] et L.5138-3 [1] du CSP précisent que la fabrication de médicaments et des substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments doit être réalisée en conformité avec les BPF éditées par l'ANSM.

Le chapitre 1 des BPF aborde 5 thèmes :

- Le système qualité pharmaceutique
- Les bonnes pratiques de fabrication
- Le contrôle qualité
- La revue qualité produit
- La gestion du risque qualité

Ce chapitre est synthétique et aborde les points fondamentaux à prendre en compte dans l'élaboration d'un système qualité pharmaceutique.

b) La ligne directrice ICH Q10

L'ICH Q10 traite également du système qualité pharmaceutique et représente un guide utile et pertinent à prendre en compte dans la conception du système qualité pharmaceutique. L'ICH Q10 est directement intégrée au sein des BPF. Cependant elle n'est pas opposable en France [15].

L'ICH a pour objectif d'harmoniser les pratiques et les exigences à l'échelle internationale dans le cadre d'une mondialisation de la chaîne d'approvisionnement des médicaments. Le but de cette harmonisation est de fournir des lignes directrices disponibles dans le monde entier afin d'assurer la fabrication d'un médicament de qualité suffisante à l'aide de processus optimisés, standardisés et maîtrisés [16]. Les états choisissent librement de rendre obligatoire ou non l'application de ces lignes directrices.

De nombreuses lignes directrices ICH existent et sont mises à jour régulièrement. Ces lignes directrices sont classées selon le thème qu'elles abordent. Les 4 grands sujets [16] traités sont :

- La Qualité : ces lignes directrices proposent des approches innovantes et détaillées de certains processus critiques.
- La Sécurité : ces lignes directrices abordent les risques cliniques et toxiques des médicaments.
- L'efficacité : ces lignes directrices abordent la conduite des essais cliniques.
- Les lignes directrices multidisciplinaires couvrant plusieurs thématiques [16].

Il existe aujourd'hui 14 lignes directrices ICH sur la qualité pharmaceutique nommées ICHQ. Certaines lignes directrices ICH abordent des processus très précis tel que les stabilités (Q1), la validation analytique (Q2) ; tandis que d'autres abordent des sujets plus larges et proposent des changements majeurs des pratiques et des approches nouvelles au sein de l'industrie pharmaceutique [16].

La ligne directrice ICH Q10 apporte des éléments clés à inclure lors de la conception et la mise en place d'un système qualité pharmaceutique. Cette ligne directrice offre également des exemples d'organisation d'un système qualité pharmaceutique pour chaque étape de la vie du médicament, à savoir : le développement pharmaceutique, le transfert de technologies, la fabrication commerciale et l'arrêt du produit. La ligne directrice ICH Q10 peut s'appliquer également aux substances actives et aux médicaments biotechnologiques [17].

2. Objectif des référentiels

Le but premier des BPF est d'assurer la fabrication d'un médicament conforme aux exigences du dossier d'AMM [2] c'est-à-dire de qualité suffisante, efficace et sûr pour le patient. Le respect de ces exigences appartient à la personne qualifiée du site de fabrication, le Pharmacien Responsable en France [18]. Cependant, au-delà de la responsabilité personnelle engagée par la personne qualifiée, l'atteinte des objectifs de qualité repose sur l'engagement et la participation de toutes les parties au procédé de fabrication. L'atteinte des objectifs de qualité requiert notamment l'engagement de la direction et des services internes à l'entreprise, mais aussi des parties externes à l'entreprise tels que les fournisseurs et les distributeurs [17].

Le chapitre 1 des BPF et l'ICH Q10, traitant du Système de Management de la Qualité, précisent que ces engagements doivent être définis au sein d'un système qualité pharmaceutique. Le système qualité pharmaceutique doit permettre la maîtrise de l'ensemble des processus, en intégrant l'ensemble des principes décrits au sein des BPF. Le chapitre 1 souligne parfaitement la hiérarchisation des grandes notions abordées. Au sommet de cette hiérarchisation se situe le système qualité pharmaceutique prenant en compte les BPF et les principes de gestion du risque. Ces bonnes pratiques sont notamment composées de 2 pierres angulaires détaillées au sein de ce chapitre que sont les revues qualité produit et le contrôle qualité [12].

La figure 4 permet de souligner le lien entre les différents sujets abordés par le Chapitre 1 des BPF.

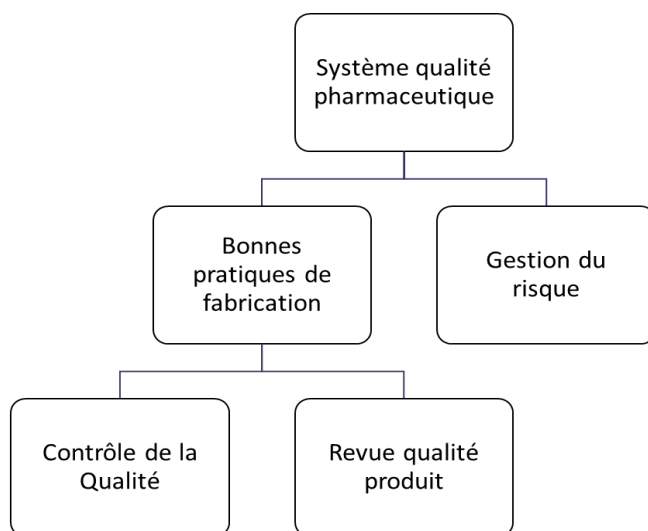


Figure 4 : Organisation schématique du Chapitre 1 des BPF

L'ICH Q10 développe deux notions d'une importance capitale dans l'élaboration d'un système qualité pharmaceutique. La première notion est la responsabilité de la direction. En effet, la direction a la responsabilité finale dans l'ensemble des décisions, que celles-ci concernent le choix des partenaires, l'organisation interne de l'entreprise ou l'allocation des ressources nécessaires. La seconde notion clé est l'amélioration continue [17].

L'ICH Q10 distingue l'amélioration continue du système qualité pharmaceutique dont la direction est l'acteur déterminant, de l'amélioration continue des procédés et de la qualité du produit. Cette dernière nécessite la mise en place de nombreux systèmes dans le but de constater le besoin d'amélioration, et d'encadrer le changement qui permettra l'amélioration du procédé et de la qualité du produit. En outre, l'importance de la gestion du risque selon la ligne directrice ICH Q9 est soulignée au sein de ce référentiel [17].

D. Système qualité pharmaceutique : architecture et mise en place

1. Vision opérationnelle du Système Qualité

Le système de management de la qualité doit permettre l'obtention d'un médicament conforme, de qualité suffisante, efficace et sûr, en intégrant entre autres les BPF et la gestion du risque sans pour autant se limiter à ces principes.

L'organisation opérationnelle qui devrait constituer un système qualité pharmaceutique peut-être illustrée par la roue de Deming. La roue de Deming, aussi appelée PDCA, s'illustre grâce à une roue, subdivisée en 4 parties. Chacune de ces parties représente une étape du cycle de vie d'un processus : Plan pour Planification, Do pour réalisation, Check pour contrôle, Act pour la mise en place d'actions correctives et préventives (CAPAs) ou de changement à des fins d'amélioration.

Le procédé de fabrication sous forme d'un PDCA se traduit par :

- La planification des opérations selon la gestion du risque et le niveau de connaissance du procédé.
- La réalisation des opérations conformément aux BPF.
- Une surveillance adaptée et suffisante des procédés et de la qualité du produit. Celle-ci prend la forme de contrôles réalisés pendant et à la fin du procédé. De surcroît, des revues du déroulement des opérations et des activités viennent compléter les contrôles. Ces revues doivent être effectuées afin de pouvoir identifier des non-conformités, des tendances ou des pistes d'amélioration.
- Une amélioration du système, du procédé et de la qualité du produit favorisée notamment par une gestion effective des changements. L'amélioration doit aboutir à une planification plus robuste menant à une diminution du risque de survenue de défauts qualité.

Le chapitre 1 des BPF et l'ICH Q10 développent de façon très approfondie un ensemble de prérequis nécessaires à l'élaboration et la mise en place d'un système qualité pharmaceutique. Il est donc très important de savoir traduire l'ensemble de ces prérequis au travers d'une architecture opérationnelle telle que le PDCA.

2. Planification

La planification repose sur 2 notions complexes décrites dans l'ICH Q10 : la gestion des connaissances et la gestion des risques qualité. La réalisation d'un processus nécessite une planification rationnelle [17].

a) La gestion des connaissances

La planification ne peut se faire sans une connaissance approfondie du procédé de fabrication et du produit. La gestion de la connaissance est un concept complexe. Il est possible de définir la connaissance comme un ensemble d'informations pertinentes, qui en quantité et de qualité suffisantes aboutissent à la maîtrise du procédé. Cette gestion de la connaissance, selon l'ICHQ10, vise « à acquérir, analyser, stocker et diffuser les informations relatives aux produits, aux procédés de fabrication » [17]. La gestion de la connaissance doit permettre de détenir toujours plus d'informations pertinentes permettant une maîtrise toujours plus importante du procédé et du produit. Par ailleurs, ces informations doivent être disponibles pour tous les acteurs du procédé.

Toujours selon l'ICHQ10, les origines de la connaissance d'un produit ou d'un procédé sont multiples. L'analyse de déviations sur un processus, représentent un très bon exemple de source de connaissances et d'informations. Le but est de renforcer cette connaissance pour une planifier la fabrication d'un produit toujours plus sûr par un procédé toujours plus optimisé.

b) La gestion des risques qualité

Lors de la planification d'un processus ou d'un changement, le risque qualité doit être considéré. Dans l'industrie pharmaceutique le premier risque à considérer est le risque pour le patient. Selon l'ICHQ9 : gestion du risque qualité, un processus de gestion du risque optimisé et efficient permet la fabrication d'un médicament de qualité suffisante, efficace et sûr pour le patient en offrant des arguments rationnels lors de la prise de décisions pouvant impacter directement ou indirectement la qualité du produit.

Des analyses de risque sont réalisées avant la mise en place d'un changement, et pour effectuer de nombreuses décisions afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque pour le patient. Une analyse de risque est nécessaire afin de déterminer, à la suite d'une ou plusieurs réclamations sur un produit, si un lot doit être rappelé.

c) Système documentaire

La planification des processus est rendue concrète par la mise en place du système documentaire. En effet, les processus planifiés sont décrits dans les procédures et les modes opératoires. Ces documents ont pour objectif de réaliser les processus de manière efficace et standardisée. A une échelle plus large, la planification de l'activité de l'entreprise est inscrite dans le manuel qualité. Selon l'ICHQ10, un manuel qualité doit inclure « L'identification des processus du système qualité pharmaceutique, ainsi que leur séquençement, leurs liens et interdépendances » [16]. La ligne directrice ICHQ10 recommande par ailleurs l'utilisation de cartographies permettant de définir clairement et visuellement l'architecture du système qualité. Enfin, le manuel qualité doit inclure la politique qualité. Celle-ci doit décrire les objectifs qualités définis par la direction. L'ensemble des collaborateurs de l'entreprise doivent avoir lu et compris ces objectifs et l'orientation qualité de l'entreprise.

La figure 5 permet d'illustrer l'organisation du système documentaire sous forme de pyramide. Le haut de la pyramide correspond à la politique qualité, document général, définissant la démarche qualité de manière concise. En bas de la pyramide, ce sont les instructions, documents très opérationnels devant être suivis minutieusement lors de la réalisation d'une tâche.

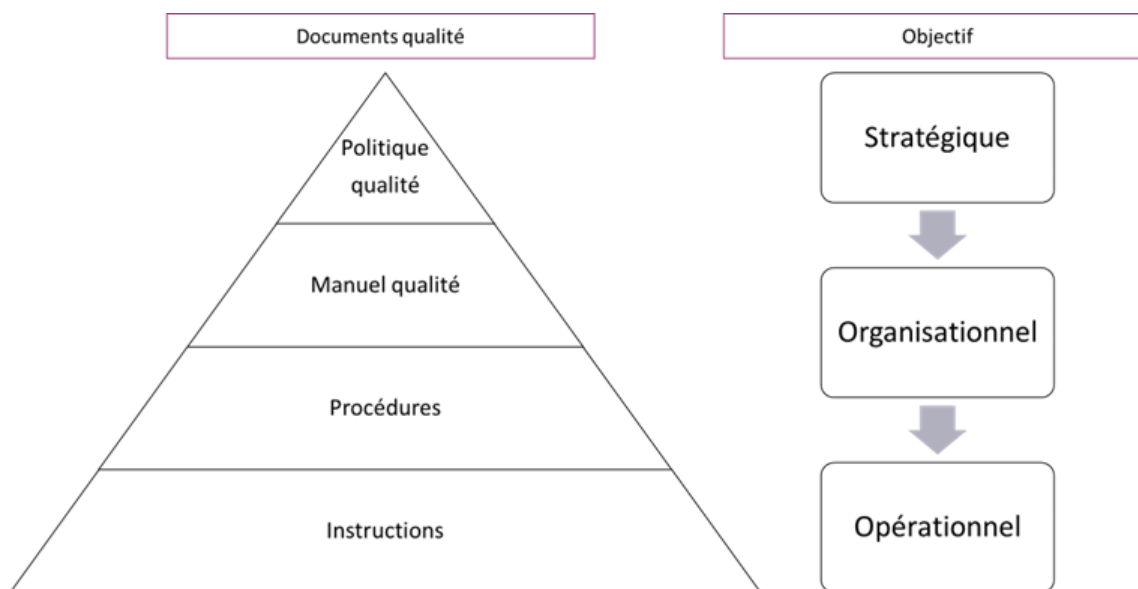


Figure 5 : Organisation du système documentaire

3. Réalisation

Les BPF sont considérées comme « un élément de gestion de la qualité ». Ainsi il serait cohérent de les situer dans la partie « Do » ou « réalisation » du PDCA du système qualité pharmaceutique. La réalisation des opérations telles qu'elles ont été planifiées doit être conforme aux BPF. Les BPF offrent des éléments de méthodologie et des exigences à respecter lors de la fabrication du médicament et de la réalisation des processus liés.

La sous partie « Bonnes Pratiques de Fabrication » du chapitre 1 reprend de manière concise les impératifs à respecter lors de la fabrication et de la distribution du médicament [12]. Ces impératifs sont au nombre de 11 mais peuvent être classés selon 5 thématiques distinctes :

- La gestion des 5M (Méthode, Matière, Main d'œuvre, Milieu, Matériel)
- La réalisation du procédé de fabrication
- Les documents qualité
- L'enregistrement des données
- Les non-conformités

a) La gestion des 5M

La méthode 5M consiste à analyser un processus, une situation, selon ses 5 constituants : la méthode, la matière, la main d'œuvre, le milieu et le matériel. La méthode 5M permet également de rechercher la cause d'une anomalie.

Pour commencer, selon le chapitre 1, la réalisation de l'ensemble des processus nécessite du personnel suffisamment qualifié et formé afin d'avoir les connaissances requises à l'exercice de ses fonctions. Les équipements utilisés doivent être qualifiés périodiquement et adaptés à l'usage pour permettre l'optimisation du processus de fabrication et la fabrication d'un médicament de qualité. Les méthodes et procédés doivent faire l'objet d'une validation et d'un suivi de celles-ci. Ils sont réalisés selon des procédures et des modes opératoires approuvés. Quant aux matières, leur qualité est contrôlée et elles proviennent de fournisseurs approuvés. Avant d'être utilisées lors de la fabrication, il est nécessaire que celles-ci soient stockées dans de bonnes conditions et avec un étiquetage permettant leur identification.

Pour finir, les locaux doivent être adaptés à l'activité du site. Dans le cadre d'un site de fabrication, certains paramètres doivent être maîtrisés. Les locaux, par exemple, sont tenus

d'être facilement nettoyables et organisés afin de ne pas mélanger les différents produits intermédiaires. De plus les locaux doivent être adaptés à des activités requérant le respect de classes microbiologiques et particulières.

Une fois ces éléments fondamentaux traités, il est pertinent de s'intéresser aux autres processus abordés dans cette sous-partie du chapitre 1.

b) La réalisation du procédé de Fabrication

Concernant la fabrication, les BPF requièrent que l'ensemble des procédés de fabrication soient « définis » et « validés ». C'est-à-dire qu'ils doivent être décrits dans des documents qualifiés approuvés et utilisables d'une part, tels que des procédures et des modes opératoires. D'autre part, ces procédés doivent avoir fait l'objet d'une validation, conformément au plan directeur de validation et à la procédure de validation en vigueur.

Ces procédés sont revus périodiquement afin de déceler toute non-conformité avérée, toute tendance défavorable ou toute piste d'amélioration. Chaque changement effectué sur le procédé doit faire l'objet d'une approbation. C'est par le respect de ces exigences que la fabrication d'un médicament de qualité suffisante est rendue possible dans la durée.

Toutefois, la sûreté du médicament doit être garantie jusqu'à sa date de péremption. Le médicament doit être distribué dans des conditions n'altérant pas sa qualité.

c) Documents qualité

Il est également nécessaire que les documents qualité mentionnés ci-dessus (procédures et modes opératoires) soient « rédigés dans un style approprié et utilisent un vocabulaire clair et sans ambiguïté ». Un document qualité doit pouvoir être compris de l'ensemble des collaborateurs concernés, simplement, et sans interprétation possible. Ces documents doivent être approuvés, revus périodiquement et faire l'objet d'une révision lors de changements dans le processus qu'ils décrivent.

d) L'enregistrement des données

La réalisation du processus de fabrication produit des données, qui doivent être enregistrées. Ces données permettent de démontrer que chaque étape du processus a été maîtrisée et que les résultats obtenus sont conformes aux spécifications du dossier d'AMM. Ces

données doivent être intégrées dans le dossier de lot et fournir des arguments rationnels en faveur ou non de la libération du lot.

e) **Les non-conformités**

Il faut évoquer la gestion des non-conformités. Il s'agit là d'un processus primordial pour la fabrication et pour le suivi des lots commercialisés. Lors de la fabrication, des non-conformités peuvent être constatées. Elles doivent faire l'objet d'une investigation et d'une évaluation du risque qu'elles représentent pour la qualité du produit final. Les investigations doivent permettre d'identifier les causes racines et aboutir à la proposition d'actions correctives et/ou préventives afin de réduire le risque de survenue de la déviation constatée ou alors d'améliorer sa détectabilité.

En revanche, la gestion des non-conformités n'est pas uniquement l'affaire de la fabrication puisque les défauts qualité peuvent également être constatés après la libération du lot. En effet, des patients, des professionnels de santé ou encore des autorités de santé peuvent signaler des défauts qualité suspectés. Une réclamation est alors ouverte. Ces réclamations doivent faire l'objet d'une investigation par le fabricant. Les réclamations surviennent après la libération et la distribution du lot. Néanmoins si la constatation d'une réclamation est jugée trop à risque pour le patient, elle mène à un rappel du lot impliqué si nécessaire. L'investigation d'une réclamation a le même objectif que pour une déviation : identifier la cause racine et mettre en place une CAPA afin de réduire le risque de survenu du défaut. Les défauts récurrents doivent faire l'objet d'une attention particulière. En effet, lorsqu'un défaut est récurrent, cela signifie que les CAPAs et changements mis en place lors des précédentes constatations du défaut sont inefficaces. Il faut donc faire le nécessaire afin de déterminer les CAPAs adaptées. Il est également nécessaire de réaliser une revue d'efficacité des CAPAs mises en place.

Ces processus de gestion des réclamations, des déviations et des rappels de lots doivent être décrits clairement dans des procédures.

Par ailleurs, selon le chapitre 1, si une erreur humaine est suspectée, l'investigation doit permettre de justifier que la cause racine n'est pas une anomalie liée au procédé, à la documentation ou au système lui-même.

4. Check : contrôle et surveillance du procédé et du produit

La planification doit nécessairement reposer sur une analyse rétrospective des résultats obtenus lors de la réalisation du procédé. Le système qualité ne peut être effectif s'il ne permet pas l'amélioration continue des procédés et des pratiques.

Le chapitre 1 des BPF [12] comporte 2 parties relatives à la surveillance du procédé et du produit : le contrôle de la qualité et la revue qualité produit [12]. Le contrôle de la qualité porte sur l'analyse de la qualité des produits finis ou des produits intermédiaires. La revue qualité produit, elle, porte sur la surveillance du procédé de fabrication et des processus associés.

Le « Check » de la roue de Deming, représentant la capacité à surveiller un procédé, est la clef de voute de la maîtrise d'un procédé. La surveillance d'un procédé est une démarche très complexe requérant de nombreux outils :

- Contrôles sur les matières et les produits
- Revues
- Indicateurs
- Révisions périodiques
- Réconciliations
- Audits

a) Contrôles sur les matières premières et les produits

La notion de surveillance comprend les contrôles sur les matières, les produits intermédiaires et les produits finis. Ces contrôles permettent la libération du produit. Le produit fini est considéré conforme sur la base des résultats des contrôles réalisés.

Les résultats des contrôles sur les matières et les produits peuvent être exploités à des fins d'amélioration continue. Ils représentent une source importante de connaissances. Chaque non-conformité ou tendance défavorable doit mener à une investigation. Ainsi, au fil du temps, les causes de variations du procédé et de la qualité du produit sont mieux connues.

Un processus de surveillance et de contrôle efficace et étendu de la réalisation du procédé présente deux avantages majeurs, en plus de vérifier si le produit est conforme. Le premier est la réduction du risque de survenu de déviations pouvant présenter un risque pour le patient, le second est la collecte d'informations et de résultats enrichissant la connaissance du

procédé. Tout ceci permet d'identifier des pistes d'amélioration et d'augmenter le niveau de maîtrise du procédé et du produit.

b) Revue

Les revues sont des compilations de données portant sur un ou plusieurs processus, ou sur un produit. Ils permettent d'avoir une vision globale du sujet abordé par la revue en analysant une grande quantité d'informations obtenues sur une période donnée. Il existe plusieurs types de revues au sein du SMQ.

Tout d'abord, certaines revues portent sur les produits, ce sont les RQP. Les RQP rassemblent de nombreuses données sur la fabrication, et les processus liées à celle-ci. Il s'agit d'un outil très complet mais aussi très utiles. Le concept de Revues Qualité Produit sera développé dans la suite de cette thèse d'exercice, au sein de la partie « Revue Qualité Produit : définition et outil d'amélioration ».

Il y a également les revues de direction. Selon la ligne directrice ICHQ10 [17], des revues périodiques doivent être organisées afin d'être présentées à la direction. Les objectifs de ces revues sont multiples. Elles ont pour but de présenter les résultats relatifs à la performance du procédé, à la qualité du produit, ainsi qu'au suivi des lots. Elles doivent également présenter les résultats des inspections, et du suivi des CAPAs et des changements mis en place. Ces revues fournissent toutes les données nécessaires pour permettre à la direction d'identifier, de manière éclairée, les pistes d'amélioration des performances du procédé et de la qualité du produit.

Enfin, il y a les revues qualités annuelles. Elles ont pour but de présenter des données portant sur plusieurs processus sous la responsabilité du service qualité. L'objectif d'une telle revue est notamment d'évaluer le système qualité pharmaceutique.

c) Indicateurs

La surveillance des processus peut notamment s'effectuer grâce à des indicateurs. En effet l'ensemble des processus encadrant la fabrication doivent faire l'objet d'une évaluation continue par le biais d'indicateurs cohérents. Les indicateurs sont des données spécifiques issues de la réalisation des processus. Ils sont définis au sein du système qualité, afin de suivre l'efficacité des processus [19].

Par exemple, pour suivre le processus de gestion des réclamations, plusieurs indicateurs peuvent être mis en place :

- Délai de traitement des réclamations
- Durée d'investigation des réclamations
- Proportion de réclamations critiques
- Proportion de réclamations clôturées en retard si la démarche qualité impose un délai pour traiter les réclamations

Les indicateurs doivent être pertinents et adaptés aux processus qu'ils permettent d'évaluer.

d) Révisions périodiques

De nombreux processus font l'objet d'un suivi grâce à des révisions périodiques. Par exemple, la révision périodique de la documentation occupe une place centrale dans la surveillance continue des activités. Il peut être ici question de documents qualité, tels que les procédures, les instructions ou les formulaires. Les collaborateurs doivent prendre connaissance des documents traitant des processus qui les concernent et doivent avoir reçu une formation si nécessaire. Ces documents qualité permettent une standardisation des pratiques, qui doivent être réalisées telles qu'elles ont été planifiées. Ces documents sont révisés lorsqu'un changement est opéré sur le processus qu'ils décrivent. Ils sont également révisés périodiquement pour garantir qu'ils sont toujours à jour et en adéquation avec les pratiques.

La mise à jour des documents concerne aussi les cahiers des charges. Comme les documents qualité, ces cahiers des charges doivent être mis à jour lors d'un changement, par exemple dans le partage des responsabilités entre les 2 parties. Les cahiers des charges sont également révisés périodiquement pour s'assurer qu'ils sont en adéquation avec le partage effectif des responsabilités.

e) Réconciliations

En plus des indicateurs et des révisions périodiques, il faut également mentionner les réconciliations. Les réconciliations consistent à comparer des données de deux natures différentes, ou de deux provenances différentes, afin de s'assurer qu'aucune donnée d'entrée n'a été omise.

En pratique, les réconciliations prennent notamment une place importante au sein des processus de gestion des réclamations et de la pharmacovigilance. En effet, tous les mois une réconciliation est réalisée entre les cas de pharmacovigilance et les réclamations pour vérifier que toutes les informations ont bien été diffusées correctement entre les deux processus.

f) Audits

La surveillance s'appuie également sur des audits des activités externalisées ou des audits internes. Ces audits peuvent être réalisés chez des fournisseurs ou d'autres prestataires pour maintenir leur statut approuvé, ou en interne afin de s'assurer du bon fonctionnement d'un processus. Les auto-inspections en interne ou les audits chez des prestataires peuvent être effectués en routine ou « pour cause » dans le cadre de la constatation d'une déviation. Les audits de routine et les audits « pour cause » ont deux objectifs distincts. Les premiers permettent de rendre compte de la conformité des pratiques et proposer des axes d'améliorations. Quant aux audits « pour cause », ils sont employés pour identifier la cause racine d'une déviation au sein d'un processus interne ou chez un prestataire afin mettre en place une CAPA adaptée [3 ;12].

5. Act : changements et amélioration continue

La partie « Act : changements et amélioration continue » sera abordée par le biais de l'ICHQ10. L'ICHQ10 définit de grands types d'améliorations continues : l'Amélioration continue « des performances du procédé et de la qualité du produit », et l'Amélioration continue « du système qualité pharmaceutique ». Les processus impliqués sont développés pour chacune des deux notions d'amélioration [17].

a) Amélioration continue des performances du procédé et de la qualité du produit

L'amélioration des procédés et de la qualité du produit concerne chaque étape du cycle de vie du médicament : le développement pharmaceutique, le transfert technologique, la fabrication et l'arrêt de commercialisation.

L'ICH Q10 nous rappelle que l'amélioration du procédé et de la qualité du produit sont intimement corrélées à quatre processus clés : la surveillance, la gestion des actions correctives et préventives, la gestion des changements et la revue de direction. La ligne directrice ICH Q10 insiste sur l'importance d'une surveillance efficaces des processus. Il est rappelé que la

constatation de leviers d'amélioration est permise par une stratégie de contrôle élaborée sur la base d'une analyse de risque. Cette stratégie doit permettre d'évaluer les paramètres conditionnant la qualité du produit, d'identifier les sources de variations de ces paramètres, les non-conformités et les tendances. Cette surveillance doit par ailleurs prendre en compte les données issues des réclamations. A terme cette surveillance permet d'enrichir le niveau de connaissance du procédé et du produit. Cette stratégie de surveillance doit être efficace afin de déceler les leviers d'amélioration.

Une fois la piste d'amélioration identifiée grâce aux données récoltées, celle-ci peut donner lieu à un changement. La notion d'amélioration implique nécessairement un système de gestion des changements. Selon la ligne directrice ICH Q10, avant sa mise en place, un changement doit faire l'objet d'une analyse de risque et d'une analyse de sa pertinence et de sa faisabilité par des personnes compétentes. Une fois le changement mis en place, celui-ci fait l'objet d'un suivi de son efficacité, visant à démontrer qu'il améliore bien le procédé, la qualité du produit ou réduit efficacement la survenue d'un défaut.

Par ailleurs, tout changement pouvant affecter la qualité du produit doit faire l'objet d'une demande de variation du dossier d'AMM auprès de l'ANSM.

Enfin la ligne directrice ICH Q10 mentionne que la direction joue un rôle capital dans l'amélioration continue des procédés et du produit. Grâce aux revues de direction, la direction peut, en connaissance de cause, mettre à disposition de nouvelles ressources et/ou réallouer les ressources existantes à des fins d'amélioration.

b) L'amélioration continue du système qualité pharmaceutique

L'amélioration continue du système qualité pharmaceutique concerne l'évaluation de la performance des différents processus composant le système qualité pharmaceutique. La surveillance de ces processus se fait par le biais des indicateurs. Ces indicateurs, selon la ligne directrice ICHQ10, doivent être présentés à la direction sous forme de revue. C'est grâce à ces indicateurs que la direction pourra attester de l'atteinte, ou non, des objectifs du système qualité pharmaceutique. Cette revue doit permettre à la direction d'identifier les pistes d'amélioration et de revoir l'allocation des ressources. La revue du système qualité pharmaceutique offre également les données nécessaires pour revoir les orientations qualité de la direction.

III. Revue qualité produit : définition

Dans cette partie, la RQP sera développée de manière approfondie. Les responsabilités des différents acteurs de la RQP, le cycle de vie de la RQP, sa structure et son rôle y seront expliqués. Enfin, nous verrons en quoi la RQP est un outil d'amélioration continue.

A. Revue qualité produit : définition

Une RQP est une revue réalisée annuellement comportant des données liées à la production du produit ainsi qu'aux processus du système qualité associés. Au travers de l'analyse des données, cette revue doit permettre d'évaluer les performances du procédé et la qualité du produit. De plus, elle doit permettre l'élaboration d'un plan d'action visant à améliorer le procédé de fabrication et la qualité du produit [12].

1. Responsabilités

Au niveau européen la responsabilité est partagée entre l'exploitant, le titulaire de l'AMM et le fabricant. En France, la responsabilité de la RQP appartient à 3 acteurs : le fabricant, le titulaire de l'AMM et l'exploitant. Ces 3 acteurs sont responsables de la réalisation et de l'évaluation de la RQP [12]. Ils doivent chacun enrichir la revue avec les données qu'ils ont à leur disposition, les analyser et évaluer toutes les données de cette revue. Le but est d'identifier les axes d'amélioration pour corriger les éventuelles dérives des processus associés à la qualité du produit. Le cahier des charges permettant le partage des responsabilités doit comprendre une partie « Revue Qualité Produit ». Le processus de gestion des RQP implique plusieurs étapes à commencer par la réalisation de la RQP.

2. Cycle de vie

a) Réalisation

Concrètement, une RQP est tout d'abord réalisée à partir des informations liées à la production du site de fabrication. Le fabricant renseigne les données dont il dispose au sein de la revue qualité produit. Par la suite il évalue ces données. L'ensemble des données apportées par le fabricant doivent faire l'objet d'une analyse, la finalité est double :

- Conclure à la maîtrise, ou non, du procédé de fabrication et de la qualité du produit.
- Définir, si nécessaire, un plan d'action permettant l'amélioration du système de management de la qualité et l'efficacité du procédé de fabrication

b) Evaluation

La RQP produite par le fabricant est mise à disposition du titulaire de l'AMM et de l'exploitant (qui peuvent être une seule et même entité). L'exploitant devra dans un premier temps évaluer la RQP reçue du fabricant s'il n'est pas lui-même le fabricant. L'évaluation de la revue consiste à :

- Apprécier la pertinence des données mentionnées dans la RQP.
- Identifier des données à ajouter à la RQP, si nécessaire, selon les exigences de l'évaluateur et les requis des BPF.
- Identifier la nécessité de mener des actions pour améliorer le procédé de fabrication.

A la suite de cette évaluation, l'exploitant doit réaliser sa propre partie de la RQP : la revue exploitant. Cette revue exploitant comporte notamment les données relatives à tous les processus liés à l'activité d'exploitation du laboratoire.

Dans le cas où l'exploitant n'est pas titulaire, la RQP doit parvenir au titulaire d'AMM qui complète alors la revue avec les informations réglementaires dont il dispose. L'exploitant reçoit la RQP une fois celle-ci réalisée par le fabricant et complétée par la titulaire de l'AMM.

3. Structure

a) La RQP selon les BPF

Les exigences réglementaires minimales relatives au contenu des RQP sont décrites au sein du chapitre 1. Les BPF mentionnent douze points devant être obligatoirement traités dans la RQP.

Pour mieux comprendre l'architecture de la RQP, il faut décrire et définir l'ensemble des points mentionnés dans le chapitre 1 des BPF :

- I. « Une revue des matières premières et des articles de conditionnement utilisés pour le produit, notamment ceux provenant de nouvelles sources d’approvisionnement, et en particulier la revue de la traçabilité de la chaîne d’approvisionnement des substances actives ;
- II. Une revue des contrôles en cours de fabrication critiques et des résultats des contrôles des produits finis ;
- III. Une revue de tous les lots non conformes aux spécifications établies ainsi que les investigations correspondantes ;
- IV. Une revue de toutes les déviations significatives et des non-conformités, des investigations correspondantes et de l’efficacité des actions correctives et préventives prises en conséquence ;
- V. Une revue de tous les changements intervenus sur les procédés ou sur les méthodes d’analyse ;
- VI. Une revue des variations d’autorisation de mise sur le marché déposées ou octroyées ou refusées, y compris celles de dossiers pour des pays tiers (exportation seulement)
- VII. Une revue des résultats de programme de suivi de stabilité et de toute dérive de tendance ;
- VIII. Une revue de tous les retours, les réclamations et rappels liés à des problèmes de qualité ainsi que les investigations correspondantes ;
- IX. Une revue de la pertinence de toute mesure corrective antérieure relative au procédé de fabrication du produit ou aux équipements ;
- X. Dans le cas de nouvelles autorisations de mise sur le marché et de variations, une revue des engagements pris après mise sur le marché ;
- XI. Le statut de qualification des principaux équipements et des utilités, par exemple les systèmes de traitement de l’air, de production et de distribution de l’eau ou de gaz comprimés, etc ;
- XII. Une revue des contrats et/ou cahier des charges techniques tels que décrits au Chapitre 7 afin de s’assurer qu’ils sont à jour » [12]

Les BPF sont très claires s’agissant des éléments et des thématiques devant être abordés au sein des RQP. Cependant le terme « Revue » peut être interprété différemment selon les entreprises. Ainsi, il est pertinent de comprendre ce qu’implique le traitement des différents points. L’objectif d’une RQP est d’offrir une source très riche de connaissance, à des fins de maîtrise et d’amélioration des performances du procédé et de la qualité du produit. Il faut donc

traiter les points décrits dans les BPF d'une telle façon que les informations soient cohérentes, pertinentes, et interprétables. Le référentiel laisse une certaine flexibilité quant au format de la RQP et à la façon dont les différents sujets sont abordés.

b) Interprétation du référentiel

Il est pertinent de proposer une interprétation technique, une méthode de traitement des différents points à aborder. Le tableau ci-dessous offre une interprétation possible par item pour obtenir une RQP pertinente (tableau 1) :

Numéro d'item	Attentes des Bonnes Pratiques de Fabrication	Interprétation
1.	Revue des matières premières et des conditionnements utilisés pour le produit	Liste des Excipients / Substances actives / Articles de conditionnement
	Substances actives	Nom des fournisseurs
	Excipients	Change control relatifs aux matières premières
	Articles de conditionnement	Déviations et non-conformités relatifs aux matières premières
2.	Revue des contrôles en cours de fabrication critiques (IPC) et des résultats des contrôles des produits finis	Rendements des étapes de fabrication et de conditionnement Résultats des principaux IPC/ Résultats des contrôles produit fini : données brutes et analyses de la tendance (Capabilité)
3.	Revue de tous les lots non conformes aux spécifications et les investigations correspondantes	Liste des lots refusés / rappelés
	Lots fabriqués	Cause racine
	Lots rappelés	
4.	Revue de toutes les déviations significatives, des investigations correspondantes et de l'efficacité des CAPA	Liste des déviations : numéros des lots impactés / Description / Cause racine / CAPA
5.	Revue de tous les changements de procédés ou de méthodes d'analyse	Suivi des changes ouverts pendant la période étudiée / Antérieurs à la période étudiée et toujours ouverts.

Numéro d'item	Attentes des Bonnes Pratiques de Fabrication	Interprétation
6.	Revue des variations d'AMM	Liste des variations déposées au cours de la période étudiée (souvent sous la responsabilité du titulaire de l'AMM)
7.	Revue des résultats du programme de suivi de stabilité et de toute dérive de tendance	Liste des lots suivis en stabilité : numéros des lots impactés ; échéances ; résultats
8.	Revue de tous les retours, les réclamations et rappels liés à des problèmes de qualité et les investigations correspondantes.	Liste des réclamations : numéros de lots impactés ; résultat d'investigation ; CAPAs si nécessaire ; classification Liste des rappels de lots
9.	Revue de la pertinence des CAPA relative au procédé de fabrication du produit	Suivi des CAPAs ouvertes et des CAPAs clôturées sur la périodes étudiées et revue d'efficacité des CAPAs
	Précédente RQP	
	RQP en cours	
10.	Dans le cas de nouvelles AMM ou de variations d'AMM, revue des engagements pris après mise sur le marché	Suivi des engagements post commercialisation (souvent sous la responsabilité du titulaire de l'AMM)
11.	Le statut de qualification des équipements et utilités	Liste des principaux équipement utilisés et utilités (air et eau): nom; état qualifié; date de qualification; date de requalification
12.	Revue des contrats et/ou cahier des charges techniques afin de s'assurer qu'ils sont à jour	Liste des sous-traitants (par exemple : analyses microbiologiques) : référence du contrat ou du cahier des charges / Date de signature / Nature du service

Tableau 1 : interprétation technique

Selon le sujet traité, les informations pertinentes ne seront pas de la même nature. S'agissant des activités externalisées, et plus précisément des matières premières, la RQP doit offrir une vision de la chaîne d'approvisionnement des excipients, des articles de conditionnement et surtout des substances actives. Par conséquent, cette revue doit comporter l'ensemble des matières premières utilisées, et l'ensemble des fournisseurs respectifs. Tout

changement concernant les fournisseurs ainsi que toutes les déviations significatives concernant les lots de matières premières reçues doivent être détaillés. L'objectif est de démontrer que l'approvisionnement des matières premières est maîtrisé et de signaler toute non-conformité et changement sur ces chaînes d'approvisionnement. Lorsque des activités critiques sont sous-traitées à des prestataires, la RQP doit mentionner les cahiers des charges concernés avec leurs dates de signature ou de mise à jour.

Lorsqu'il s'agit de données brutes, tels que les résultats des contrôles en cours de fabrication ou des contrôles sur le produit fini, une analyse statistique des résultats est attendue. L'obtention d'un résultat conforme est le premier indicateur de la maîtrise du procédé et de la qualité du produit. Cette analyse des données pourra être effectuée grâce à une étude de la capacité du procédé. Les études de capacité consistent à évaluer, de manière statistique, la capacité d'un procédé à fournir les résultats attendus. Ces études permettent d'objectiver la performance du procédé. L'usage de la capacité est valable pour l'analyse de toutes les données quantitatives relatives aux contrôles en cours de fabrication sur les produits intermédiaires et les contrôles réalisés sur le produit fini.

Les résultats du programme de stabilité sont présentés sous forme de données brutes. Idéalement, les rapports de stabilité sont présents dans la RQP. Ces rapports comportent tous les tests effectués sur les échantillons de stabilité, les lots utilisés ainsi que les dates des différents tests. Par ailleurs, la RQP doit présenter les principaux équipements utilisés dans le procédé de fabrication. Le statut qualifié de ces équipements ainsi que leur date de qualification ou la méthodologie de suivi du statut qualifié doivent être mentionnés. Il en est de même pour les utilités. La RQP doit également faire référence à un plan de validation des procédés.

La RQP doit présenter les non-conformités, les lots concernées, la démarche et le résultat de l'investigation. Les CAPAs entreprises conséquemment à la réalisation de la RQP doivent être suivies. En effet, l'efficacité de ces actions doit être revue. Si l'action corrective n'a pas pu être clôturée sur la période durant laquelle elle a été ouverte, alors sa clôture et les conclusions de son efficacité doivent être revues sur la période suivante. Les changements relatifs au procédé de fabrication et aux méthodes d'analyse doivent également être revues et suivis, de l'ouverture jusqu'à la clôture, en précisant l'objectif du changement.

c) **Approche thématique de la RQP**

La structure d'une RQP n'est pas nécessairement une suite de 12 points abordés les uns après les autres dans l'ordre indiqué dans les BPF. Le référentiel est construit de sorte à laisser une certaine liberté dans le choix des informations permettant le traitement des différents points et dans le format de la RQP. Ainsi, les différents acteurs, et le fabricant notamment, ont la liberté du choix le plus adapté, tant dans le fond, que dans la forme de la RQP.

Il est possible de rassembler l'item 1 « Revue des matières premières » et l'item 12 « Revue des contrats et/ou des cahiers des charges ». Ces 2 parties relèvent du Chapitre 7 des BPF : activités externalisées [3]. L'item 1 aborde les fournisseurs alors que l'item 12 souligne davantage les prestataires de service. Cependant dans la thématique abordée, ces 2 items 1 et 12 se complètent parfaitement en offrant une vision sur la maîtrise des activités externalisées.

Il est tout à fait envisageable de rassembler les items 2 « Revue des contrôles », 3 « Revue des lots non conformes », 4 « Revue des déviations significatives », 5 « Revue des changements sur les procédés ou méthodes d'analyse », 9 « Revue de la pertinence des CAPAs » et 11 « Revue des statuts qualifiés ». En effet tous ces items abordent la fabrication. La fabrication est abordée dans les résultats et dans les processus supports tels que les déviations, les CAPAs, les changements et la qualification des équipements et des utilités. Ce sont ces items qui permettent de conclure aux bonnes performances du procédé de fabrication.

Le troisième regroupement possible serait intitulé « Suivi des lots ». Sous cet intitulé seraient retrouvés les points abordant les rappels de lots, les réclamations, ainsi que les résultats des suivis de stabilité. Les items 7 et 8 seraient regroupés. D'une part les réclamations et les rappels permettent de synthétiser les informations issues du marché et de la vie post-libération du produit. D'autre part, les stabilités permettent d'anticiper de futures non-conformités qui surviendraient après la libération du produit, liées à la dégradation de la qualité du produit fini.

La dernière partie serait règlementaire Elle regrouperait les informations sur les variations et les engagements post-commercialisation. Cette partie est bien souvent à la charge du titulaire de l'AMM et non traitée dans la RQP fournie par le fabricant.

En tenant compte des regroupements possible on obtiendrait le tableau 2 suivant :

Thématique	Numéro d'item	Attentes des Bonnes Pratiques de Fabrication
Fabrication	2	Revue des IPC critiques et des résultats des contrôles des produits finis
	3	Revue de tous les lots non conformes aux spécifications et les investigations correspondantes
	4	Revue de toutes les déviations significatives, des investigations correspondantes et de l'efficacité des CAPA
	5	Revue de tous les changements de procédés ou de méthodes d'analyse
	11	Le statut de qualification des équipements et utilités
	9	Revue de la pertinence des CAPA relatives au procédé de fabrication du produit
Activités externalisées	1	Revue des matières premières et articles de conditionnement utilisés pour le produit
	12	Revue des contrats et/ou cahier des charges techniques afin de s'assurer qu'ils sont à jour
Règlementaire	10	Dans le cas de nouvelles AMM ou de variations d'AMM, revue des engagements pris après mise sur le marché
	6	Revue des variations d'AMM

Thématique	Numéro d'item	Attentes des Bonnes Pratiques de Fabrication
Suivi des lots	7	Revue des résultats du programme de suivi de stabilité et de toute dérive de tendance
	8	Revue de tous les retours, les réclamations et rappels liés à des problèmes de qualité et les investigations correspondantes.

Tableau 2 : regroupement des items par thématique abordée

A l'aide de cette classification thématique des items, la responsabilité des différents acteurs impliqués dans la réalisation de la RQP est précisée. En effet la fabrication et les activités externalisées sont à la charge du fabricant. La partie réglementaire est souvent sous la responsabilité du titulaire de l'AMM. En revanche, le suivi des lots est à la fois à la charge du fabricant et de l'exploitant. Dans les faits, le processus de suivi des lots est sous la responsabilité de l'exploitant, comme mentionné dans l'article R5124-2 du CSP [7]. Si l'exploitant est également le titulaire de l'AMM, alors il est également chargé de la partie réglementaire.

4. Rôle

La RQP offre des informations diversifiées sur plusieurs étapes de la vie du produit et sur de nombreux processus concomitants au procédé de fabrication. Les rôles de la RQP sont donc multiples.

a) La RQP pour le fabricant

Pour le fabricant, la RQP est une opportunité de rassembler des données relatives aux contrôles en cours de fabrication et sur le produit fini. A la suite d'une évaluation de la capacité, ces données permettent au fabricant de s'assurer de la maîtrise de son procédé ou de constater des non-conformités ou des tendances non souhaitées. Au-delà des résultats des contrôles, la synthèse des autres données, telles que les non-conformités significatives, offre une vision exhaustive des processus supports.

Le fabricant peut décider de mener des changements et des actions correctives à la suite de la réalisation et de l'évaluation d'une RQP s'il décèle la nécessité ou l'opportunité d'améliorer les performances du procédé et la qualité du produit fini.

b) La RQP pour le titulaire de l'AMM

Grâce à cette revue, le titulaire de l'AMM a une vision du procédé de fabrication. En effet le titulaire a besoin de cette vision puisqu'il doit être assuré que le produit qu'il commercialise est fabriqué selon les spécifications du dossier d'autorisation. Pour le titulaire, le fabricant est un sous-traitant. Il s'agit donc d'une activité externalisée qu'il doit maîtriser au titre du chapitre 7 : activités externalisées [3]. Le titulaire de l'AMM doit également enrichir la RQP des informations réglementaires qu'il détient. Les informations réglementaires sont les variations soumises, acceptées, et rejetées durant la période ainsi que les engagements post-commercialisation. Il a également la responsabilité de prendre les mesures d'amélioration nécessaires, conséquemment à l'évaluation de la RQP.

c) La RQP pour l'exploitant

Les RQP permettent à l'exploitant d'avoir le point de vue du fabricant sur des processus à responsabilités partagées, tels que la gestion des réclamations. L'exploitant peut également trouver des informations capitales telles que les données brutes de stabilité. Les défauts de stabilité étant l'une des premières causes de rappels de lots, avoir accès à ces données est donc extrêmement pertinent.

L'exploitant, qui peut être le titulaire de l'AMM, doit également évaluer la RQP selon le même objectif de vision sur les activités externalisées. En effet l'exploitant est responsable de la qualité du médicament exploité en France. Cette vision peut être notamment utilisée, lorsque l'exploitant souhaite prendre connaissance d'anomalies ayant pu survenir sur le procédé de fabrication à des fins d'investigation suite à un défaut qualité.

L'exploitant doit également enrichir la RQP avec des informations issues des processus dont il est responsable, par exemple les réclamations reçues et les rappels de lots. Pour cela l'exploitant réalise une nouvelle revue venant compléter la RQP : la revue exploitant. La revue exploitant peut contenir des informations pertinentes mais non requises explicitement par le référentiel : la quantité de lots distribués, la traçabilité de ces derniers et les opérations pharmaceutiques effectuées en France telles que les retraitements chez le dépositaire.

B. La RQP comme outil d'amélioration

La RQP est désormais définie et les processus de réalisation de la RQP et d'évaluation ont été décrits précisément. Toutes les informations sont désormais disponibles afin d'expliquer en quoi la RQP est un outil d'amélioration continue. Nous commencerons par décrire en quoi la RQP est un outil d'amélioration continu pour le fabricant. Ensuite, la place de l'exploitant dans l'amélioration continue par la RQP sera expliquée.

1. Pour le Fabricant

a) La connaissance du procédé

Pour le fabricant, la RQP est une compilation de données issues de la fabrication du médicament et des processus environnants. La RQP est donc une source de connaissance très importante :

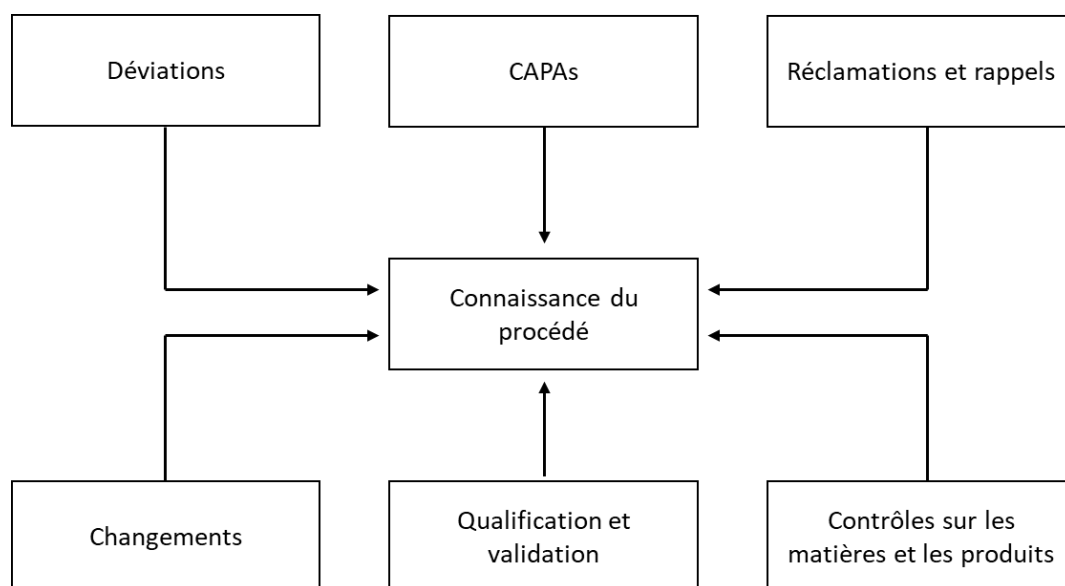


Figure 6 : la RQP : source de connaissance

Le processus de revue permet notamment de souligner des récurrences qui n'auraient pas été constatées autrement. Lorsqu'il s'agit de données quantitatives, les revues permettent de faire ressortir les tendances, et les dérives des processus.

Une connaissance approfondie du procédé est un élément indispensable à la maîtrise de celui-ci. Un processus maîtrisé conduit à l'obtention d'un produit de qualité suffisante. Cependant pour que la revue puisse être une source de connaissance utile, il faut que les différents processus soient abordés avec des informations pertinentes. Les RQP suivent donc la vie du procédé de fabricant, la vie du couple produit/procédé.

b) Méthode de réalisation de la RQP

Les RQP sont produites généralement annuellement mais peuvent être réalisées de deux manières différentes.

Dans un premier temps, il est courant que les revues soient réalisées en quelques semaines tous les 12 mois. Ces revues génèrent donc de la connaissance du procédé mais uniquement tous les 12 mois. Ce format est courant dans l'industrie pharmaceutique, mais limite le rôle de la RQP dans l'amélioration continue. En effet si une revue est réalisée tous les 12 mois, alors durant les 12 mois écoulés entre 2 RQP, aucune connaissance n'est synthétisée sous une revue. Ce modèle peut générer un délai entre la survenue d'une tendance défavorable et la constatation de celle-ci au sein de la RQP. Cette organisation ne permet pas de réagir suffisamment rapidement pour éviter les dérives du procédé.

Le choix préférable est de produire les RQP en continue. C'est-à-dire que les données sont compilées au fur et à mesure qu'elles sont générées. Ainsi, grâce à ce modèle, les dérives peuvent être constatées dès leurs apparitions. Les RQP deviennent donc un outil d'amélioration continue, où le terme « continue » prend tout son sens. La réactivité du fabricant n'est plus limitée par la fréquence annualisée de la génération de la revue.

c) L'amélioration continue corrélée sur plusieurs niveaux

La RQP est donc un outil d'amélioration continue majeur. Par ailleurs, l'amélioration continue du processus de réalisation des RQP permet l'obtention de RQP plus pertinentes grâce à l'amélioration du contenu ou de l'organisation de la réalisation.

L'impact de la RQP sur le procédé de fabrication et les processus associés est lié au contenu et à la méthode de réalisation de la RQP. Alors l'amélioration continue du procédé, des processus associés, et de la qualité du produit est directement corrélé à l'amélioration continue du processus de réalisation des RQP.

2. La place de l'exploitant

L'exploitant est responsable de la qualité du médicament qu'il exploite en France. Pour s'assurer de la qualité du médicament commercialisé, il doit maîtriser son activité externalisée la plus critique : la fabrication. La RQP est une source de connaissance pour l'exploitant et donc est un outil de maîtrise de l'activité externalisée.

L'exploitant, par son rôle d'évaluateur [12], a accès aux RQP. Cependant l'évaluation des RQP doit aboutir, si besoin, à l'émission de recommandations ou de demandes de corrections au fabricant. En effet, des actions peuvent être demandées si la RQP n'est pas considérée comme conforme aux BPF ou aux attentes du donneur d'ordre (l'exploitant).

Les actions demandées par l'exploitant doivent permettre de renforcer le rôle de la RQP comme outil d'amélioration continue. Il est donc important que le processus de gestion, d'évaluation et de revue exploitant soit optimisé pour permettre des conclusions pertinentes pour le fabricant.

Au cours des précédentes parties, nous avons pu comprendre ce qu'est une RQP et la place de celle-ci au sein du SQP et de la démarche qualité. L'importance de la RQP dans l'amélioration continue est claire. Cependant, les RQP demandent des ressources importantes et une organisation efficace. Les RQP peuvent donc, au premier abord paraître plus contraignantes que bénéfiques.

La charge de travail que représentent les RQP est d'autant plus importante chez les laboratoires exploitant de médicaments génériques. En effet ces laboratoires ont la particularité de commercialiser un nombre très important de produits. Chaque produit commercialisé représente une RQP à évaluer annuellement.

IV. La RQP pour l'exploitant de médicaments génériques : de la contrainte à l'outil d'amélioration

Au cours de cette partie, le point de vue de l'exploitant de médicaments génériques sera approfondi. Dans un premier temps nous aborderons concrètement la contrainte que représentent les RQP. Ce propos s'appuiera sur les injonctions faites aux laboratoires par l'ANSM depuis 2019 concernant, en autres, la gestion des RQP.

Par la suite nous aborderons le processus de gestion des RQP au sein d'un laboratoire exploitant. Enfin des leviers d'améliorations possible au sein de ce processus de gestion des RQP seront développés. Ces améliorations ont pour objectif de dépasser la contrainte et de faire tendre la RQP vers l'outil d'amélioration continue qu'elle doit être.

A. Contraintes et difficultés

1. Les RQP : une contrainte réglementaire

Entre Janvier 2019 et Août 2022, une gestion insuffisante des RQP est un motif dans au moins 6 injonctions par l'ANSM [21]. Ces données sont issues de la rubrique « Actualités » du site de l'ANSM. Les injonctions sont publiques.

Sur cette période, la gestion des RQP est donc un motif d'injonction dans environ 10% du nombre total d'injonctions (une soixantaine sur cette période). 2 de ces injonctions concernent des laboratoires fabricants, 4 concernent des laboratoires exploitants. Lorsque nous abordons le point de vue de l'exploitant, les écarts des fabricants comptent aussi puisque le fabricant est un sous-traitant pour l'exploitant. De plus ces 6 injonctions ne reflètent pas le nombre d'écarts mineurs ou majeurs totaux, qui ne sont pas rendus publiques, portant sur le processus de gestion des RQP.

Les écarts relatifs à la gestion des RQP peuvent porter sur différentes étapes du cycle de vie des RQP : la réalisation et l'évaluation. Une RQP au contenu non conforme, ou non disponible sera reproché à l'exploitant si rien n'est fait. Il appartient à l'exploitant de maîtriser ses activités externalisées, la fabrication notamment. Des manquements dans le processus d'évaluation peuvent également être reprochés : retard, RQP non évaluées.

Une mauvaise gestion des RQP implique que celles-ci ne peuvent être utilisées comme un outil. Dans ce cas, la RQP est subie, il s'agit d'une contrainte. Par la suite nous allons développer les nombreuses difficultés menant à une RQP perçue comme une contrainte au sein d'un laboratoire exploitant.

2. De nombreuses difficultés

Pour exprimer les difficultés liées à la gestion des RQP par un exploitant, nous allons prendre l'exemple d'un laboratoire exploitant des médicaments génériques. Du fait d'un portefeuille très important et de la commercialisation de produits à faible valeur ajoutée, les difficultés sont exacerbées au sein d'un laboratoire génériqueur.

a) Charge de travail

Un laboratoire génériqueur commercialise plusieurs centaines de produits, ce qui implique une grande quantité de RQP à évaluer annuellement. Il est obligatoire d'évaluer l'ensemble des RQP et réaliser la revue exploitant pour l'ensemble des produits commercialisés. L'évaluation de la RQP et la réalisation de la revue exploitant représentent une charge de travail importante.

Les ressources requises pour le fonctionnement d'un tel processus de gestion et d'évaluation des RQP sont importantes.

b) Formats des RQP

Dans les faits, les formats sont très divers. Certains fabricants produisent des RQP très complètes, dans lesquelles tous les points requis sont abordés de manière pertinente. Dans le meilleur des cas, des conclusions cohérentes sont formulées et des actions sont planifiées. Dans ce cas, la RQP est exploitée comme un outil d'amélioration.

Ce cas de RQP idéale n'est pas le plus courant. De nombreuses RQP n'abordent pas l'ensemble des points requis de manière adéquate. Les lacunes peuvent être très variées. En général l'ensemble des points requis par les BPF sont présents, mais ceux-ci sont simplement traités à l'aide d'une déclaration assurant que tout est conforme.

Ce type de pratique va à l'encontre du principe de revue. Une revue est censée, avant tout, être une compilation de données analysées, permettant de confirmer que le procédé et la qualité du produit sont maîtrisés.

Voici quelques exemples de manquements fréquents que l'on peut retrouver :

- Absence des excipients et des articles de conditionnement utilisés
- Absence des fournisseurs des excipients et des articles de conditionnement
- Absence des contrôles réalisés en cours de fabricant ou sur le produit fini
- Absence des données sur la qualification des équipements
- Absence des données brutes de stabilité
- Absence des réclamations ou traitement inadéquat

La RQP est perçue par beaucoup de fabricants comme une contrainte réglementaire, à défaut d'être réalisée de manière à permettre l'amélioration des performances du procédé et de la qualité du produit. L'exploitant est directement concerné par les difficultés au niveau fabricant.

c) Disponibilités des RQP

Les difficultés ne sont pas seulement liées au contenu des RQP. En effet il est assez courant que celles-ci ne soient pas mise à disposition dans des délais raisonnables par le fabricant. Il est donc nécessaire de suivre rigoureusement les RQP attendues.

De plus, l'exploitant n'est pas nécessairement titulaire de l'AMM des produits exploités. Les titulaires ne considèrent pas toujours qu'ils doivent fournir la RQP à l'exploitant. Le statut exploitant étant une spécificité française, il n'est donc pas toujours compris par les titulaires. Cependant, l'exploitant est garant de la qualité du médicament qu'il commercialise sur le territoire français. Ce serait donc de la négligence que de ne pas essayer d'obtenir cette RQP.

d) Suivi des mesures demandées

Lorsqu'une RQP est jugée non conforme ou lorsque que l'exploitant a une remarque à formuler sur le procédé de fabrication, alors les sous-traitants sont contactés. Cependant, un laboratoire génériqueur commercialise plusieurs centaines de produits. Suivre l'ensemble des demandes faites aux fabricants à la suite d'une évaluation est donc complexe et chronophage.

e) **Le statut de filiale au sein d'un groupe**

De nombreux exploitants en France, aujourd'hui sont les filiales françaises d'un groupe pharmaceutique international. Au sein d'un groupe, de nombreuses activités peuvent être centralisées tels que la gestion des sous-traitants et le processus de gestion des RQP.

Dans ces cas, les échanges avec les sous-traitants doivent éventuellement passer par le groupe. Si un exploitant français souhaite formuler des demandes pour changer le contenu des RQP qu'il juge non conforme, ou changer des étapes du processus de gestion qui ne sont pas réalisée à l'échelle de la filiale, alors cette filiale doit rallier le groupe pharmaceutique à sa démarche qualité.

Il faut bien comprendre qu'une filiale n'est pas une entité indépendante et que certains changements ne pourront être mis en place uniquement si le groupe les accepte. En ce qui concerne la gestion des RQP, un exploitant peut optimiser son processus d'évaluation et de suivi des RQP. Cependant si l'exploitant souhaite modifier le contenu des RQP, les critères d'acceptation d'une RQP au niveau de la direction ou la manière dont les RQP sont partagées, alors la filiale est contrainte de s'en remettre à la volonté du groupe pharmaceutique.

Cette internationalisation des entreprises est une difficulté supplémentaire qui s'impose aux filiales françaises. Ces difficultés ne concernent, par ailleurs, pas uniquement la gestion des RQP.

3. Les enjeux

Malgré toutes ces difficultés, l'enjeu est important pour un exploitant, par définition garant de la qualité du médicament qu'il commercialise. La mise en place d'une démarche qualité adéquate peut mener à :

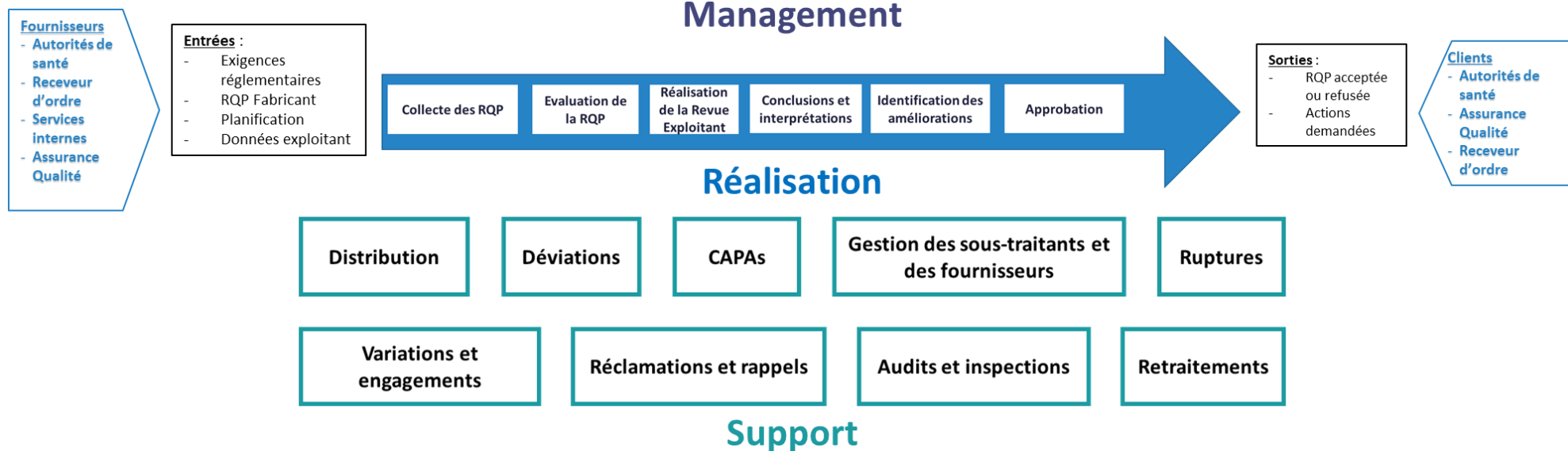
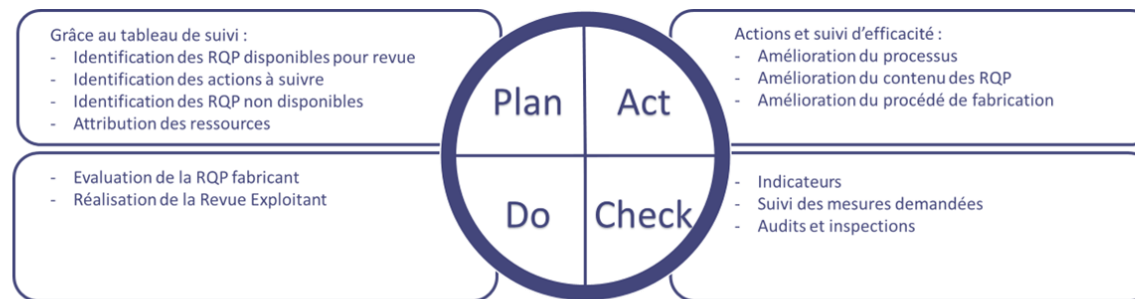
- La réalisation d'une RQP pouvant être exploitée comme un outil d'amélioration continue pour le fabricant.
- La mise à disposition d'une RQP conforme permettant à l'exploitant d'avoir une vision globale sur une activité externalisée critique : La fabrication

Dans la partie suivante, le processus de gestion des RQP au sein d'un laboratoire exploitant sera décrit sous forme d'une cartographie de type SIPOC.

B. Processus initial de gestion, d'évaluation et de revue exploitant (SIPOC)

Cette partie sera consacrée au processus de gestion, d'évaluation et de revue des RQP. Afin de développer ce processus, il faut exploiter la roue de Deming mais aussi un SIPOC. Ainsi il sera possible de comprendre la réalisation de ce processus, mais aussi les entités, personnes et données à l'origine et à la sortie du processus. Les processus permettant la gestion et l'évaluation de la RQP seront soulignés.

Pour être plus explicite, seront décrits et définis : le processus de réalisation, le processus de management, les processus supports, les fournisseurs à l'origine du processus, les clients au bout du processus, ainsi que les données entrantes et sortantes.



Cartographie du processus d'évaluation des RQP et de revue exploitant (SIPOC)

Figure 7 : Cartographie du processus de gestion, d'évaluation et de revue exploitant des RQP

1. Processus de réalisation

L'évaluation et la réalisation de la revue exploitant se font en 6 étapes :

- Collecte des RQP
- Evaluation de la RQP
- Réalisation de la revue exploitant
- Conclusion et identification des améliorations
- Approbation

a) Collecte des RQP

Les RQP sont collectées, soit directement auprès du fabricant, soit après du groupe pharmaceutique s'il s'agit d'une étape centralisée. Une fois la RQP disponible, l'évaluation et la revue exploitant peuvent donc être réalisées.

b) Evaluation des RQP

Lors de l'évaluation, une check-list est remplie puis les conclusions sur chaque point devant être abordé sont formulées. Ensuite, une conclusion globale reprend toutes les remarques sur le contenu de la RQP.

c) Revue exploitant

En plus de l'évaluation du contenu de la RQP, il faut réaliser la revue exploitant. La revue exploitant a plusieurs objectifs. Le premier est de compléter la RQP avec les informations requises par les BPF auxquelles l'exploitant a accès :

- Les réclamations remontées
- Les rappels de lots
- Les déviations
- Les défauts qualité constatés chez le dépositaire
- Les variations
- Les engagements post-commercialisation pour les nouvelles AMM
- Le cahier des charges en vigueur avec le fabricant

L'objectif de cette revue est de fournir les informations requises par les BPF, mais plus largement toutes les données pertinentes sur la qualité du produit une fois celui-ci arrivé chez le dépositaire. La revue exploitant est donc complétée avec ces informations complémentaires :

- Les lots distribués sur la période étudiée
- Les opérations pharmaceutiques réalisées en France
- Les ruptures ayant affecté le produit sur la période étudiée
- Les cas de pharmacovigilance liés aux réclamations

d) Conclusion

L'évaluation de la RQP peut aboutir globalement à 3 conclusions différentes :

- La RQP est conforme, tous les points requis sont abordés de manière pertinente
- La RQP est conforme, la plupart des points sont abordés de manière pertinente mais des améliorations sont nécessaires
- La RQP n'est pas conforme, les informations et les analyses fournies sont insuffisantes

Lorsque la RQP n'est pas conforme, ou lorsque des améliorations sont possibles, le service qualité prend contact avec le fabricant. Ces échanges peuvent se faire par l'intermédiaire du groupe pharmaceutique. Le but de ces échanges est d'expliquer pourquoi cette RQP est jugée insuffisante et en quoi les améliorations demandées seraient pertinentes. L'objectif de ces échanges est l'amélioration continue.

e) Approbation

Finalement, à la suite de ces étapes, un dossier composé des documents suivants est obtenu :

- RQP fabricant
- Formulaire d'évaluation
- Des extractions de données brutes issues des processus exploitant

Une fois l'évaluation et la revue exploitant réalisées, le formulaire peut être approuvé. Un évaluateur ne peut pas être approbateur pour la même RQP.

Le dossier de la RQP est ensuite archivé. Ces informations serviront lors de l'évaluation de la prochaine RQP fournie par le fabricant et de la prochaine revue exploitant. En effet, ceci permet de suivre la mise en place des actions demandées au fabricant.

2. Fournisseurs et clients

Pour décrire un processus dans son ensemble, il est nécessaire de savoir ce qui est l'origine du processus et par qui les résultats sont attendus.

a) Fournisseurs

Dans cette sous-partie, nous aborderons les fournisseurs. Tout d'abord, les 4 fournisseurs qui peuvent être distingués sont :

- L'ANSM
- Le fabricant
- Le Service Qualité
- Les collaborateurs

L'ANSM

En premier lieu, l'ANSM reste le premier fournisseur de la RQP. Les points devant être abordés au sein d'une RQP sont explicités au sein du chapitre 1 des BPF, il s'agit donc d'un fournisseur.

Le fabricant

Le second fournisseur est le receveur d'ordre. Le fabricant est fournisseur puisqu'il fournit la RQP à l'exploitant

Le service qualité

Le service qualité planifie le processus d'évaluation et de revue exploitant en plus de le réaliser.

Les services internes

Enfin, les collaborateurs sont des fournisseurs internes importants. Les données utiles à la réalisation de la RQP sont fournies par les différents services en charge des processus abordés. On retrouve ces services :

- La logistique, permettant l'obtention des données de distribution
- Les affaires réglementaires, fournissant les données réglementaires
- La pharmacovigilance, pour les cas de pharmacovigilance

b) Clients

L'ANSM

L'ANSM peut demander une RQP lors d'une inspection par exemple. La RQP étant une obligation réglementaire, tout manquement au référentiel peut faire l'objet d'un écart et donc l'ANSM est un client.

Le fabricant

Le fabricant est aussi client, l'exploitant retournera vers lui pour faire part des remarques sur le contenu des RQP. Ces remarques peuvent être transmises par l'intermédiaire du groupe pharmaceutique. En effet, le fabricant peut ainsi améliorer ses pratiques grâce aux résultats de l'évaluation faite par le donneur d'ordre.

Le service qualité

Le service qualité est également le client. En effet, le service qualité exploite les conclusions issues de l'évaluation de la RQP du fabricant afin de demander diverses actions aux fabricants. De plus les conclusions serviront à l'évaluation de la RQP couvrant la période suivante.

3. Processus supports

Le processus d'évaluation et de revue est réalisé grâce à des processus supports. Ces processus fournissent les données pertinentes pouvant apparaître au sein d'une revue exploitant, venant compléter la RQP réalisée par le fabricant. Ces processus sont présentés dans le tableau 3 :

Processus support	Description
Distribution des lots	Le nombre de lots distribués ainsi que les clients à qui ils sont destinés est une donnée importante
Gestion des déviations	Les déviations constatées sur un produit à destination du marché français sont enregistrées et extraites pour la revue exploitant.
Gestion des CAPAs	Les actions demandées aux fabricants sont enregistrées.
Gestion des prestataires et des fournisseurs	La RQP s'inscrit directement dans la maîtrise des activités externalisées requises par l'exploitant. En effet, la RQP offre une vision globale sur un fournisseur critique de l'exploitant : le fabricant.
Gestion des ruptures	Les ruptures sont également des informations pertinentes à faire apparaître au sein d'une revue exploitant.
Gestion des variations et des engagements post-commercialisation	Les affaires règlementaires doivent fournir ces données au service qualité lors de la réalisation de la revue exploitant.
Gestion des réclamations	Les réclamations représentent une donnée clé de l'exploitant et forment une interface entre la qualité du produit et la pharmacovigilance.
Gestion des rappels	Les rappels de lots doivent apparaître au sein de la RQP. Les rappels de lots sont également présentés au sein de la revue exploitant.
Audits et inspections	Les dates des derniers audits des fournisseurs de substance actives sont intéressantes.
Retraitements	Les opérations pharmaceutiques réalisées en France apparaissant également dans la revue exploitant. Il peut s'agir d'un retraitement chez le dépositaire par exemple.

Tableau 3 : processus supports

4. Processus de management

Pour finir, le processus d'évaluation et de réalisation de la revue exploitant est régi par un processus de management. Le processus de management peut s'illustrer sous forme de PDCA. Dans cette partie, nous allons étudier le schéma qui va guider l'amélioration continue

du processus d'évaluation de la RQP et de réalisation de la revue exploitant. Pour cela, nous allons aborder chacune des parties du PDCA et décrire les éléments qui les composent.

a) Plan (Planification) :

La planification du processus se fait grâce à un suivi des RQP pouvant permettre de déterminer :

- Les produits pour lesquels la disponibilité de la RQP doit être vérifiée
- Les produits pour lesquels la RQP est disponible pour évaluation
- Les produits pour lesquels la RQP a été évaluée
- Les produits pour lesquels aucune RQP n'a encore été revue
- Les actions à suivre

b) Do (Réalisation) :

Le processus d'évaluation et de réalisation de la revue exploitant s'effectue selon la procédure. Une fois la RQP collectée, celle-ci est évaluée. Une fois évaluée, la revue exploitant est réalisée à l'aide des informations fournies par les différents processus supports. L'évaluation et la revue exploitant sont ensuite approuvées.

c) Check (Surveillance) :

La surveillance liée au processus repose en partie sur l'évaluation. Lors de l'évaluation d'une RQP, l'évaluateur vérifie :

- La prise en compte des mesures demandées.
- La réalisation des actions décidées par le fabricant lors de la RQP précédente
- L'efficacité des actions mises en place par le fabricant

Des indicateurs de suivi peuvent permettre l'évaluation de l'efficacité du processus en interne :

- Le nombre de RQP revues par rapport au nombre de RQP disponibles
- Le nombre de RQP disponibles par rapport au nombre de RQP attendues

Plus ponctuellement, des états des lieux peuvent être effectués pour :

- Faire ressortir les fabricants fournissant des RQP insuffisantes

- Faire ressortir les écarts les plus courants

Les audits sont également un très bon outil de surveillance du processus.

d) Act (Action) :

La surveillance et la réalisation du processus peuvent aboutir à plusieurs types d'action. Tout d'abord, ces indicateurs peuvent permettre au service qualité d'améliorer le processus d'évaluation et de réalisation de la revue exploitant. En effet, il est possible d'effectuer des changements sur l'organisation du processus par exemple.

Les actions peuvent également être des échanges avec les fabricants. Ces échanges ont pour objectif de mettre en place les CAPAs destinées à l'amélioration du contenu des RQP collectées, en partageant des remarques et des recommandations faites lors de l'évaluation. L'évaluation de la RQP par l'exploitant permet donc l'amélioration continue du processus de réalisation des RQP par le fabricant.

De plus, les remarques formulées à la suite d'une évaluation peuvent également porter sur le procédé de fabrication. En effet, des mesures peuvent être demandées si une capacité inférieure à 1 ne fait pas l'objet d'une investigation ou d'une action par le fabricant. Ainsi, le processus peut également directement permettre l'amélioration du procédé de fabrication et de la qualité du produit.

C. Leviers d'amélioration possibles

L'évaluation est un processus trop contraignant, alors cet outil ne sera pas exploité au mieux. Il faut donc que l'évaluation des RQP soit organisée et optimisée, notamment lorsque le laboratoire exploite et est titulaire d'un grand nombre de produits.

1. Amélioration du processus de gestion et de revue

Tout d'abord, nous allons aborder les actions qui peuvent être mises en place pour améliorer l'évaluation des RQP. L'objectif de ces leviers, est de ne pas générer de retard et de réaliser une évaluation pertinente.

a) L'allocation des ressources

Il est primordial d'allouer des ressources suffisantes à la gestion des RQP. Au sein d'un laboratoire exploitant, l'évaluation d'une RQP n'est pas une urgence, mais celle-ci doit être faite dans un délai défini. Il s'agit là de mettre en place une organisation durable et efficiente pour un processus de fond. Ce processus de fond s'inscrit dans un système qualité composé de processus critiques nécessitant une grande réactivité et imposants des délais courts : réclamations, rappels, déviations, ruptures. Il peut sembler naturel d'attribuer davantage de ressources à ces processus critiques. Cependant, la différence de criticité entre plusieurs processus ne doit pas amener à négliger un processus.

L'évaluation d'une RQP n'est pas une urgence. De plus c'est un travail qui peut être lourd si celui-ci est réalisé par une seule personne. Dans le cadre d'un laboratoire exploitant de médicaments génériques, le nombre de produit commercialisé est important. Un nombre suffisant de collaborateurs doivent être formés à l'évaluation de la RQP. Sans des ressources suffisantes l'évaluation de toutes les RQP et le suivi de celles-ci et des mesures demandées n'est pas possible.

b) Formations

L'inclusion, au sein du processus, des différents membres de l'équipe requiert une planification de sessions de formation.

Ces formations ont pour objectif de :

- Expliquer l'organisation du processus
- Initier les collaborateurs aux différents points devant être traités au sein d'une RQP, développés au sein du Chapitre 1 des BPF
- Expliquer les critères d'évaluation du laboratoire, c'est-à-dire les informations et les conclusions attendues au sein des RQP pour considérer qu'un point a été traité de manière adéquate.
- Définir les informations attendues au sein de la revue exploitant
- Détailler l'aspect plus pratique du processus : comment remplir le formulaire d'évaluation et de revue par exemple

L'objectif est l'harmonisation des pratiques et la bonne réalisation du processus par les ressources allouées

c) Collecte et suivi des revues

De nombreux systèmes informatisés sont exploités pour tracer et collecter des informations qualité : gestion électronique des documents (GED), quality management system (QMS), emails.

Face à des portefeuilles de plusieurs centaines de produits, il est indispensable d'optimiser la collecte des RQP. De nombreux laboratoires aujourd'hui désirent implémenter une GED, ou en ont implémenté une récemment. Il y a ici une véritable interrogation devant porter sur le rôle que peuvent jouer ces outils dans la gestion des données et, entre autres, des RQP.

Dans un besoin d'optimisation, il est indispensable de garder plusieurs objectifs à l'esprit pour organiser la collecte des revues :

- Recueillir toutes les RQP via un même et unique système informatisé ergonomique.
- Être notifié lors de la mise à disposition des RQP.
- Pouvoir approuver les RQP au sein de ce système informatisé
- Pouvoir suivre les RQP attendues, approuvées, disponibles au sein de ce système informatisé

Des tableaux Excel de suivi des RQP peuvent être développés si nécessaire pour faciliter le suivi des RQP. Ces tableaux de suivi peuvent être annualisés.

De plus, grâce à un fichier Excel, un formulaire d'évaluation et de revue exploitant peut être généré automatiquement. Il est également indispensable de pouvoir extraire facilement les données nécessaires à la réalisation de la revue exploitant. A défaut d'utiliser des systèmes informatisés validés, il faut mettre en place des fichiers Excel de suivi.

L'objectif de ces optimisations de la collecte et du suivi est de réduire au maximum le temps consacré aux RQP qui ne serait pas du temps d'évaluation et d'échange avec les sous-traitants.

d) Optimisation du système qualité pharmaceutique

Si au-delà des optimisations du processus de gestion des RQP, il n'est pas possible de mettre à disposition les ressources nécessaires, alors il faut prendre de la hauteur et optimiser le système qualité dans son ensemble.

Cette optimisation du système qualité correspond en réalité à l'optimisation des autres processus de l'exploitant. Les ressources nécessaires aux RQP pourraient être libérées par une optimisation de ces autres processus. Par exemple, une optimisation du processus de gestion des réclamations peut libérer du temps pour des collaborateurs.

2. Amélioration du contenu et de la disponibilité des RQP

L'exploitant est responsable de l'approvisionnement du marché français en produits de qualité suffisante, sûrs et efficaces. La RQP représente donc un double enjeu :

- Obtenir une vision globale sur une activité externalisée critique, la fabrication, et de ce fait être assuré de l'efficacité du procédé de fabrication et la qualité du produit
- Garantir que le fabricant utilise la RQP comme un outil d'amélioration continue des performances du procédé et de la qualité du produit.

La RQP est donc un outil fondamental à la maîtrise des sous-traitants. Pour un exploitant, l'amélioration du contenu et de la disponibilité des RQP requiert de dialoguer avec d'autres entreprises.

a) Dialogue avec les receveurs d'ordre

L'amélioration du contenu des RQP nécessite d'échanger avec les sites de fabrication. Ces échanges peuvent avoir lieu notamment à la suite de l'évaluation d'une RQP, lorsque celle-ci n'est pas conforme et/ou lorsque des améliorations sont possibles.

L'objectif pour l'exploitant est de transmettre sa vision en expliquant pourquoi les changements demandés sont nécessaires ou pourquoi la RQP n'est pas conforme. Ces échanges ont pour but d'améliorer le contenu de la RQP.

Le sous-traitant peut également être contacté parce que la RQP n'est pas disponible, ou rédigée dans une version incomplète justifiée par un nombre de lots produits insuffisants sur la période. Il s'agit là aussi d'expliquer au sous-traitant pourquoi une RQP complète est fondamentale.

b) Dialogue avec les donneurs d'ordre

L'exploitant est garant de la qualité du produit commercialisé sur le marché français. Il est nécessaire que la RQP soit à sa disposition.

Il est important de demander les RQP auprès des titulaires d'AMM en expliquant la différence entre le statut exploitant pratiqué en France et le statut de distributeur existant dans les autres états européens.

c) Dialogue avec le groupe pharmaceutique

Parfois, le dialogue avec les titulaires de l'AMM et les sous-traitants doit nécessairement passer par l'intermédiaire du groupe pharmaceutique. Certains groupes mettent en place une gestion centralisée des activités externalisées, notamment la gestion des sites fabricants.

Dans ce cas, l'exploitant, filiale France doit faire son possible pour convaincre les interlocuteurs de la direction de la nécessité de mettre en place des actions.

Toutes ces démarches visant à rallier des entreprises tierces à une démarche qualité ne sont pas nécessairement vouées à la réussite. Cependant il est important de comprendre, que dans le cadre de sa mission de santé publique, l'exploitant serait coupable de négligence s'il ne faisait pas le nécessaire de son côté.

V. Conclusion

La RQP est une source de connaissance très importante puisqu'elle apporte une quantité très importante d'informations sur le procédé de fabrication et un ensemble de processus liés à la qualité du produit. L'interprétation des informations fournies permet l'amélioration continue des performances du procédé et de la qualité du produit.

Cependant, réaliser une RQP complète est un travail complexe. Evaluer ces dernières l'est tout autant, notamment pour des laboratoires exploitant de génériques qui disposent d'un portefeuille de produits très important, s'élevant souvent à plusieurs centaines de produits. Les RQP représentent donc pour l'exploitant, un outil de maîtrise de la fabrication et de la qualité du produit important, mais aussi une charge de travail significative.

Lorsque ce niveau de contrainte est trop important, du fait de processus mal optimisés et d'une allocation de ressources inadaptée, alors la RQP ne peut pas être utilisée comme un outil d'amélioration et de maîtrise par l'exploitant.

Par ailleurs, même si l'exploitant peut changer ses pratiques internes, il peut rester très difficile de transmettre sa vision de la RQP aux fabricants, aux titulaires d'AMM ou au groupe pharmaceutique. Le ralliement des collaborateurs externes demeure un obstacle conséquent à la mise en place d'une démarche qualité devant nécessairement inclure l'engagement de tous les acteurs.

En revanche, en exploitant des leviers d'amélioration, comme ceux décrits dans la partie précédente, la contrainte peut être dépassée. Alors il est possible d'obtenir un processus de gestion, d'évaluation et de revue exploitant des RQP efficace, et réalisable. Ainsi, l'exploitant peut utiliser ces revues pour garantir la maîtrise de la qualité du produit et du procédé, grâce aux informations transmises, mais aussi en assistant le fabricant dans ces démarches d'amélioration continue.

VI. Bibliographie

1. Légifrance. Code de la Santé Publique - Article L5138-3. Published online March 25, 2022.
2. Légifrance. Code de la Santé Publique - Article L5121-5. Published online July 17, 2016.
3. ANSM. Bonnes Pratiques de Fabrication - Chapitre 7 Activités externalisées. Published online April 8, 2021.
4. ANSM. Bonnes Pratiques de Fabrication - Chapitre 4 Documentation. Published online April 8, 2021.
5. ANSM. Bonnes Pratiques de Fabrication - Chapitre 6 Contrôle de la Qualité. Published online April 8, 2021.
6. ANSM. Bonnes pratiques de Fabrication - Annexe 16 Certification par une personne qualifiée libération des lots. Published online April 8, 2021.
7. Légifrance. Code de la Santé Publique - Article L5124-2. Published online June 22, 2000.
8. Légifrance. Code de la Santé Publique - Article R5124-2. Published online July 1, 2021.
9. EMA. Reflection paper on Good Manufacturing Practice and Marketing Authorisation Holders. Published online January 10, 2022.
10. ANSM. Bonnes Pratiques de Fabrication - Chapitre 8 Réclamations, défaut qualité et rappels de médicaments. Published online April 8, 2021.
11. ANSM. Bonnes Pratiques de Distribution en Gros - Chapitre 9 Transport. Published online May 2014.
12. ANSM. Bonnes Pratiques de Fabrication - Chapitre 1 Système qualité pharmaceutique. Published online April 8, 2021.
13. EMA. European Medicines Agency Website - Good Manufacturing Practices. Published online September 10, 2022.
14. ANSM. Bonnes Pratiques de Fabrication - Partie I - Préambule. Published online 8 April, 2021.
15. ANSM. Bonnes Pratiques de Fabrication - Système qualité pharmaceutique (ICH Q10). Published online April 8, 2021.
16. ICH. ICH Official Website. Published online September 10, 2022.
17. ICH. ICH Harmonised tripartite guideline - Pharmaceutical quality system Q10. Published online June 4, 2008.
18. Légifrance. Code de la Santé Publique - Article R5124-36. Published online May 5, 2019.

19. ANSM website - Actualités - Décisions - Injections. Published online September 15, 2022.

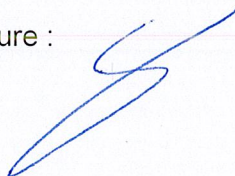
ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Mathieu Schulz

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21604378

N° Thèse : 90

Nom et Prénom : Schulz Mathieu

Sujet : Les Revues Qualité Produit : simple contrainte réglementaire ou levier
d'amélioration continue ? Application au cas d'exploitants de médicaments
génériques

Tours, le : 05/12/2022

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

Aude
Serrault

Signature numérique
de Aude Serrault
Date : 2022.12.06
16:12:16 +01'00'



Vu et Transmis :
Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



NOM, PRÉNOM de l'étudiant Mathieu Schulz

N° 90

TITRE DE LA THÈSE

Les Revues Qualité Produit : simple contrainte réglementaire ou levier d'amélioration continue ? Application au cas d'exploitants de médicaments génériques

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Les Revues Qualité Produits (RQP) sont un outil indispensable de la démarche qualité. La RQP doit initialement transmettre suffisamment d'informations sur le processus de fabrication et le suivi du produit pour garantir la maîtrise de la qualité du produit. Il s'agit également de fournir les connaissances nécessaires à l'amélioration du procédé et de la qualité du produit. Cependant, souvent, la RQP ne peut pas être exploitée à son plein potentiel du fait de son contenu et de son processus de réalisation. Les difficultés liées aux RQP concernent également les sites exploitants.

La difficulté du laboratoire exploitant est d'organiser un processus efficace de gestion, d'évaluation et de revue exploitant des RQP. Souvent les RQP sont perçues comme une contrainte réglementaire. Si le niveau de contrainte est trop important alors la RQP n'est plus un outil d'amélioration continue. Ce niveau de contrainte est d'autant plus important au sein des laboratoires exploitants de médicaments génériques, leur portefeuille produit étant très important.

Au sein de ce manuscrit, le contexte réglementaire est défini, au travers d'une présentation concise de la chaîne d'approvisionnement du médicament d'une définition du statut exploitant, et de l'analyse du système qualité pharmaceutique selon le chapitre 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication et la ligne directrice ICH Q10 Système Qualité Pharmaceutique. La RQP est définie de manière approfondie et les responsables de celle-ci selon le chapitre 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication sont présentés. Le rôle de la RQP dans l'amélioration continue est souligné.

Le point de vue de l'exploitant est abordé. Les difficultés de l'exploitant liées à la gestion de la RQP sont décrites, tout comme le processus de gestion d'évaluation de revue exploitant et des leviers d'amélioration utilisables par l'exploitant pour améliorer ce processus de gestion. La RQP, par la nécessité d'organiser un processus optimisé, et d'allouer des ressources importantes est une contrainte. Cependant, l'exploitant peut optimiser ses processus pour dépasser la notion de contrainte et prendre ses responsabilités dans l'amélioration continue du procédé et de la qualité du produit grâce aux RQP.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Revue Qualité Produit, Système Qualité Pharmaceutique, Bonnes Pratiques de Fabrication, ICHQ10, Amélioration continue, Maîtrise des procédés, Statut exploitant

JURY

PRÉSIDENT : Mme Viaud-Massuard Marie-Claude, enseignant-chercheur à l'université de Tours

MEMBRES :

Mme Vergote Jackie, enseignant-chercheur à l'université de Tours

Mme Serrault Aude, chargé d'assurance qualité au sein des laboratoires Zentiva

Mme Vial Coralie, responsable qualité au sein des laboratoires Zentiva

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE 05/12/2022 à Tours