

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2023-2024

N° 35

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Sébastien Le Page

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28 juin 2024

L'amélioration continue du processus de gestion des réclamations qualité grâce à l'utilisation d'un système
informatisé

JURY

Président : Laurence DOUZIECH-EYROLLES - Pharmacien - Maître de conférence - HDR - Université de Tours UFR Pharmacie

Membres :

Jackie VERGOTE - Pharmacien - Maître de conférence - Université de Tours UFR Pharmacie

Roza CHIKHI - Pharmacien en laboratoire pharmaceutique - Responsable Validation Distribution chez IPSEN - Paris

Hubert TAUPE - Pharmacien en laboratoire pharmaceutique - Pharmacien Responsable Demogen - Lyon

Géraud PAPON - Pharmacien - Dirigeant de SH Consulting - Parçay-Meslay

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Amélie FOUCAULT, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDEAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

17 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
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
GIRAUDEAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

30 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE

HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANNOY	Damien	GALENIQUE
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
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	<i>Filière Officine</i>
---------------	----------	-------------------------

2 EAST

CHOTTIN	Emilie	<i>Pharmacologie</i>
SENECHAL	Olivier	<i>Pharmacologie</i>

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

2 ATER

DUSSART	Romain	CHIMIE ANALYTIQUE
PIATELLI	Emma	MICROBIOLOGIE - BACTERIOLOGIE

1 PRAG

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

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

SAA GERBIER	Soledad	ANGLAIS
-------------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD

MEVELEC

MOIRE

Mathieu

Marie-Noëlle

Nathalie

INRAE

INRAE

INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres 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 ;

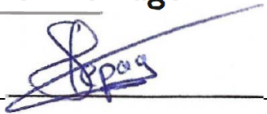
En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

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 : 28 juin 2024	28 Juin 2024
L'étudiant	Le Doyen de la Faculté
M. Sébastien Le Page 	Professeur Denys Brand

REMERCIEMENTS

Au travers de cette thèse, je souhaite remercier mes amis d'aujourd'hui et d'hier, mes professeurs, mes tuteurs, mes collègues et les personnes que j'ai rencontrées. Je vous remercie d'avoir contribué à forger la personne que je suis aujourd'hui.

Je souhaite plus particulièrement remercier :

Madame Jackie Vergote, pour votre encadrement et vos conseils tout au long de la rédaction de cette thèse. Pour l'honneur que vous me faites de présider le jury de cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Le **Professeur Pierre Tchoreloff**, qui, par deux fois, m'a sélectionné au sein des élus pouvant assister au MASTER RMQIS afin d'apprendre de la meilleure des manières.

L'ensemble des intervenants du Master RMQIS de Bordeaux, pour nous avoir transmis leur passion, leur vision et leur expérience de l'assurance qualité pharmaceutique.

Romain De Roeck, pour m'avoir managé lors de cette année d'alternance, pendant laquelle nous avons pu ensemble décider de la thématique de cette thèse. Je te remercie de m'avoir accompagné durant ma rédaction avant de devoir transmettre le flambeau à Roza Chikhi.

Roza Chikhi, qui, en héritant de ce flambeau, m'a aidé à finir ce travail. Tu es la personne à l'initiative de ce projet, sur lequel j'ai pu t'assister. C'est un honneur de te compter parmi les membres de mon jury et parmi mes amies.

Élodie Defille, qui m'a motivé et conseillé dans l'écriture de ce document. Je te remercie pour tes enseignements et ta bienveillance pendant cette année à tes côtés.

Chloé Pacaud, pour ton aide, ta compagnie au quotidien et tes petites crêpes qui m'ont motivé à achever cette œuvre.

Jean-Paul Pinault, qui m'a aidé dans la construction de cette thèse. Travailler sur ce document à tes côtés a été une immense source de bonheur. Ta bonne humeur, ta bienveillance paternelle et tes conseils sont le ciment de cette thèse.

DÉDICACES

Je dédie cette Thèse :

À mes grands-mères et à Patou, qui m'ont soutenu tout au long de mes études et de la rédaction de ce document. Puissiez-vous être fiers de votre petit-fils !

À Papi, pour la vocation que tu m'as transmise en héritage. Si je suis dans la santé aujourd'hui, c'est grâce à toi, qui m'as donné envie de prendre le relais.

À mes parents, pour votre éducation, vos principes de vie et vos encouragements. Vous me poussez sans cesse à être la meilleure version de moi-même.

À mes frères, car, sans vous, je serais un peu comme un capitaine de navire errant sur les océans de la vie. Vous êtes la boussole de mon existence.

L'amélioration continue du processus de gestion des réclamations qualité grâce à l'utilisation d'un système informatisé

Table des matières

Table des Abréviations :	11
Table des figures.....	13
Table des tableaux.....	13
Table des annexes	13
I. Établissement exploitant	15
A. La vente des médicaments en gros ou leur cession à titre gratuit	16
B. La Publicité	16
C. L'information médicale	17
D. La pharmacovigilance.....	18
E. Le suivi des lots.....	19
II. Processus de gestion des réclamations qualité en lien avec l'EMA	20
A. Exigences ISO des réclamations	20
B. Les réclamations qualité produit dans l'industrie pharmaceutique.....	20
C. Réglementations et référentiels en vigueur dans l'industrie pharmaceutique.....	21
D. Contexte réglementaire	21
i. En Europe.....	21
ii. En France	22
E. Déclaration aux autorités.....	23
i. Exigences européennes (28).....	23
ii. Déclaration aux autorités au niveau français.....	25
iii. Informations requises	26
III. Mise en place opérationnelle de la gestion des réclamations qualité produit	30
A. Les éléments du processus de gestion des réclamations qualité produit	30
i. Le déclarant	30
ii. La déclaration	31
iii. Évaluation de la criticité et enregistrement de la réclamation qualité produit	32
iv. L'investigation	32
v. Clôture et mesures pouvant faire suite à un signalement de défaut qualité	33
IV. L'Assurance Qualité Supply Chain face aux nouveaux enjeux de l'industrie pharmaceutique.....	34
A. Le système informatisé	34
i. Une évolution dans la pratique pharmaceutique	34

ii. Le système informatique	35
B. La réglementation pharmaceutique autour des systèmes informatisés	36
i. Les Bonnes Pratiques de Fabrication partie I	36
ii. Les Bonnes Pratiques de Distribution en Gros	37
iii. GAMP 5 : Good Automated Manufacturing Practice version 5 (37)	38
C. Digitalisation du processus de gestion des réclamations qualité à l'AQSC	40
D. Inconvénients du processus géré via Excel	43
E. Intérêt de la digitalisation : exemple de Catsweb	43
F. Description	44
V. Validation du système informatisé	44
A. Rédaction du Plan Directeur de Validation	44
B. Qualification d'installation	45
C. Qualification Opérationnelle	45
D. Qualification de Performance	45
E. Contrôle des changements	46
i. Phase 1 : intégration de Catsweb au niveau de l'exploitant	47
ii. Phase 2 : intégration de Catsweb au niveau des filiales	48
iii. Conclusion	50
Bibliographie:	51

Table des Abréviations :

5M	5 Milieux
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de la Sécurité du Médicament
AQSC	Assurance Qualité de la Supply Chain
BPDG	Bonnes Pratiques de Distribution en Gros
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
BPPV	Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance
CAP	Centralised Authorisation Procedure/Procédure centralisée
CAPA	Action Corrective et Action Préventive
CSP	Code de la Santé Publique
DCP	Decentralised Producedure/Procédure décentralisée
DMOS	Diverses Mesures d'Ordre Social
EEE	Espace Économique Européen
EMA	Agence Européenne du Médicament
GAMP	Good Automated Manufacturing Practice
HAS	Haute Autorité de Santé
ICH	International Council for Harmonisation
MAH	Market Authorisation Holder
MRP	Mutual Recognition Procedure/Procédure de reconnaissance Mutuelle
NAP	National Authorisation Procedure/ Procédure nationale
PQCRF	Product Quality Complaint Report Form
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
QI	Qualification d'Installation
QO	Qualification Opérationnelle
QP	Qualification de Performances
RP	Responsible Person for product complaints locally

SaaS	Software as a Service
SBU	Spécification Besoin Utilisateur
UE	Union Européenne
URS	User Requirement Specification

Table des figures

Figure 1 – Informations requises concernant le déclarant

Figure 2 – Informations requises concernant le produit

Figure 3 – Informations requises concernant le défaut

Figure 4 – Informations requises concernant l'investigation

Figure 5 – Cycle en V du GAMP 5

Figure 6 –  l ments de la qualification de conception

Figure 7 – Utilisation de Catsweb avant le projet

Figure 8 – Utilisation de Catsweb après implémentation de la phase 1

Figure 9 – Utilisation de Catsweb après l'implémentation de la Phase 2

Table des tableaux

Tableau 1 – Types de défaut qualité produit

Tableau 2 – Plan directeur de validation

Table des annexes

Annexe 10 - Tableau de suivi des réclamations au format

Introduction :

Depuis des décennies, l'industrie pharmaceutique joue un rôle essentiel dans la santé publique, en développant et en fournissant des médicaments et des thérapies qui améliorent la qualité de vie et prolongent la survie des patients. Dans ce contexte, les objectifs de l'industrie pharmaceutique vis-à-vis des patients sont multifacettes et s'inscrivent dans une quête constante d'amélioration de la santé et du bien-être des individus.

C'est pour répondre à ces objectifs que l'industrie pharmaceutique s'engage constamment à optimiser l'efficacité opérationnelle et la qualité des produits, mais aussi à garantir la sécurité et la satisfaction des patients. Les entreprises pharmaceutiques sont donc à la recherche de moyens pour améliorer leurs processus comme le processus de gestion des réclamations.

Cette étude porte sur l'amélioration continue du processus de gestion des réclamations au sein des Laboratoires Servier. Afin de recontextualiser cet essai, on définira les rôles et responsabilités des établissements exploitants. Ensuite seront présentés les contextes réglementaires européen et français associés aux réclamations qualité. On abordera enfin les nouveaux enjeux de l'industrie pharmaceutique avec, pour conclure, la validation du système informatisé Catsweb.

I. Établissement exploitant

La législation française définit 14 catégories d'établissements pharmaceutiques ayant une activité en lien avec le médicament (Article R.5124-2 du code de la santé publique) :

1. Fabricant
2. Importateur
3. Exploitant
4. Dépositaire
5. Grossiste-répartiteur
6. Distributeur en gros de produits pharmaceutiques autres que les médicaments
7. Distributeur en gros à l'exportation
8. Distributeur en gros à vocation humanitaire
9. Distributeur de médicaments expérimentaux
10. Distributeur en gros de plantes médicinales
11. Distributeur en gros de gaz à usage médical
12. Distributeur en gros du service de santé des armées
13. Établissement pharmaceutique pour la protection de la population face aux menaces sanitaires graves
14. Centrale d'achat pharmaceutique

Chacun de ces établissements fait l'objet d'une autorisation d'ouverture délivrée par l'ANSM et est placé sous la responsabilité d'un Pharmacien Responsable. Parmi eux, on retrouve le statut d'établissement pharmaceutique « EXPLOITANT », qui n'a pas d'équivalent au niveau européen ou mondial.

En effet, l'activité d'exploitation correspond aux opérations suivantes :

- Les opérations de vente en gros ou de cession à titre gratuit,
- De publicité,
- D'information,
- De pharmacovigilance,
- De suivi des lots et, si nécessaire, de leur retrait,
- Les opérations de stockage correspondantes, s'il y a lieu.

Elles sont assurées, soit par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, de l'autorisation d'accès précoce ou compassionnel (6) ou bien de l'un des enregistrements (7) (exemple des médicaments homéopathiques), soit, pour le compte de ce titulaire, par une autre entreprise ou un autre organisme, soit encore par l'un et l'autre, chacun assurant dans ce cas une ou plusieurs catégories d'opérations constitutives de l'exploitation du médicament ou produit.

Les opérations de l'exploitant sont définies dans les parties ci-dessous :

A. La vente des médicaments en gros ou leur cession à titre gratuit

La vente des médicaments en gros s'opère sous la responsabilité du site exploitant et ses limites sont définies par le Code de la Santé Publique. L'exploitant, comme d'autres catégories pharmaceutiques, ne peut distribuer les médicaments ou produits qu'il stocke qu'à d'autres entreprises ou organismes autorisés à les distribuer en gros ou à des personnes physiques ou morales habilitées à les dispenser (8). C'est dans cet objectif qu'ils vérifient que les destinataires des médicaments sont bien autorisés en tant qu'établissements pharmaceutiques et qu'ils respectent les bonnes pratiques.

Ils ont, de ce fait, un service qui se charge des opérations de vente auprès des clients.

Il ne faut pas confondre la vente en gros et la vente au détail. Si l'on prend la définition commerciale du modèle de vente en gros, c'est une entreprise qui vend généralement des produits bruts en vrac à des détaillants et à des intermédiaires, qui vendent directement aux clients. Si l'on prend la définition commerciale du modèle de vente au détail, c'est généralement une entreprise qui a un accès direct aux clients finaux, qui consommeront une version finale du produit/service, vendue à l'unité et avec des marges plus élevées (9).

Remarque : seules les pharmacies d'officine et les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI), dans le cas de produits rétrocédés, sont autorisées et habilitées à réaliser cette activité de vente au détail ou dispensation.

La publicité relative aux médicaments fait également partie des responsabilités d'un établissement exploitant.

B. La Publicité

Le terme « publicité » recouvre les annonces diffusées dans la presse ou à la télévision, les brochures, les publications scientifiques ou médicales, les mailings, les affiches...

Les médicaments ne sont pas des produits de consommation comme les autres. Leur publicité nécessite une réglementation plus stricte et encadrée. Cette publicité fait l'objet d'un contrôle *a priori* pour les publicités destinées au grand public et pour les publicités destinées aux professionnels de la santé. Toute publicité portant sur un médicament doit répondre à des exigences de loyauté, d'exactitude et ne pas présenter un caractère trompeur.

La publicité a été encadrée au fur et à mesure des années :

En 1987, le congrès des pharmaciens reconnaît le droit de recourir à la publicité des médicaments. Cette activité était initialement réglementée par la loi n°41-3980 du 11 septembre 1941 relative à l'exercice de la médecine (10), précisée dans le décret n°68-499 du 24 mai 1968 relatif à la publicité concernant les médicaments et les établissements pharmaceutiques (11) instituant un principe de visa pour toute publicité destinée au public ou aux professionnels de santé.

À ce jour, la publicité réalisée par les exploitants est réglementée par la Directive 2001/83/CE (12) du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

Dans ce contexte, l'établissement exploitant est doté d'un service chargé de la publicité, placé sous le contrôle du Pharmacien Responsable. Il se chargera, d'une part, de l'édition des publicités et, d'autre part, de leur validation par le service réglementaire de ce même établissement. Il s'assure ainsi que la publicité en question répond bien aux exigences réglementaires du pays où elle sera diffusée.

Pour tous les médicaments, qu'ils soient soumis à prescription médicale (« sur ordonnance ») ou non, l'ensemble des documents promotionnels destinés aux professionnels de santé et au public est soumis à un contrôle *a priori* par l'ANSM, c'est-à-dire avant toute diffusion.

Le rôle de l'ANSM est de sécuriser le message promotionnel, qui doit être objectif et favoriser le bon usage afin de ne pas induire de mauvaises habitudes de prescription ou d'utilisation.

L'ANSM veille également à la conformité et la cohérence des supports promotionnels avec :

- Les évaluations et recommandations des autorités de santé ;
- Les campagnes de bon usage ou programmes de santé publique.

Les dispositions de contrôle varient en fonction de la cible des campagnes promotionnelles : professionnels de santé ou grand public (13).

L'ANSM veille également à ce que la publicité selon l'article L.5122-2 du Code de la Santé Publique (4) :

- Ne présente aucun danger pour la santé publique,
- Ne soit pas trompeuse,
- Joue un rôle d'information auprès des praticiens,
- Respecte l'autorisation de mise sur le marché du médicament et les stratégies thérapeutiques recommandées par la HAS (Haute Autorité de Santé) (14).

Pour plus d'informations concernant le contrôle de la publicité par l'ANSM, se référer au document de l'HAS (15).

De la même manière que la publicité, les informations médicales doivent être fiables.

C. L'information médicale

Le Service d'information médicale est un service au plus proche des utilisateurs des médicaments (médecin, patient...). La population générale est de plus en plus demandeuse d'informations, cette tendance étant liée à l'accroissement des cas d'automédication. Il est donc important de fournir une information médicale qui soit de bonne qualité, objective, fiable et non promotionnelle (Directive européenne 2001/83/CE).

Contrairement à la publicité, l'information médicale ne vise pas à l'incitation à l'achat (16).

Afin de répondre aux demandes, les personnes responsables de l'information médicale peuvent être en contact avec de nombreux services ; par exemple, ceux en charge de la pharmacovigilance, des réclamations qualité, des suspicions de falsification.

De plus, cette information doit être harmonisée quel qu'en soit le destinataire. Ces éléments soulignent l'intérêt de la centraliser.

Dans certaines entreprises, le service d'information médical et celui de la pharmacovigilance sont gérés par les mêmes personnes.

D. La pharmacovigilance

La pharmacovigilance est définie par le Code de la Santé Publique à l'article L.5121-22 (17) : Il s'agit de « *la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments* ».

La pharmacovigilance s'exerce en permanence, avant et après la commercialisation des médicaments et constitue un élément essentiel du contrôle de la sécurité des médicaments. On retrouve dans les bonnes pratiques de pharmacovigilance, le rôle des différents acteurs du système de pharmacovigilance :

- Professionnels de santé
- Centres régionaux de pharmacovigilance
- Entreprises ou organismes exploitant les médicaments
- Mais aussi patients et associations de patients

Ces bonnes pratiques de pharmacovigilance (BPPV) doivent être prises en compte au regard des mesures prévues par les « good pharmacovigilance practices » (GVP) élaborées par l'EMA. (18)

L'entreprise exploitant un médicament est responsable de la mise en œuvre d'un système de pharmacovigilance. Elle est tenue d'enregistrer, déclarer et suivre tout effet indésirable suspecté d'être dû à un de ses produits.

Grâce à leur déclaration dans la base de données Eudravigilance, l'ANSM en sera informée. Elle pourra ainsi procéder à l'évaluation scientifique de toutes les informations reçues, et examiner les options permettant de prévenir les risques ou de les réduire.

Conformément à l'article R.5121-151 du CSP, l'établissement exploitant se doit de prendre des mesures appropriées suite à l'analyse des données de pharmacovigilance, en vue de la prévention et de la réduction des risques sur la santé des patients (19).

Toutes ces données doivent être analysées en prenant en compte d'autres informations telles que celles relatives aux pratiques de consommation, de prescription et d'administration aux patients des médicaments en question.

Le département pharmacovigilance d'un établissement exploitant se chargera de respecter ces directives. Il sera notamment intéressant de confronter ces données aux autres informations disponibles auprès de l'établissement. Par exemple, l'analyse des données de pharmacovigilance peut avoir un impact sur l'information médicale. De plus, une réconciliation entre les données de pharmacovigilance et celles des réclamations qualité permettra une meilleure efficacité du système de pharmacovigilance. En effet, les informations en provenance de patients, professionnels de santé ou autres maillons de la chaîne peuvent être remontées au site exploitant via différents flux. Il s'agit alors de réconcilier des données de processus distincts avec différentes portes d'entrée pour les remontées d'informations.

E. Le suivi des lots

La notion de traçabilité est fortement présente dans les directives et réglementations rédigées à l'égard des entreprises pharmaceutiques. Une notion importante, qui sera revue plus tard dans ce document.

Non seulement elle fait partie des responsabilités des établissements exploitants conformément à l'Article R.5124-2 (20) du Code de la Santé Publique, mais on la retrouvera également dans les Bonnes Pratiques de Distribution en Gros (21) ou encore dans le cadre de la lutte contre la falsification et le déploiement de la sérialisation (Directive européenne 2011/62/UE (22)).

Du point de vue de l'exploitant, celui-ci sera tenu de s'assurer du suivi des lots. Il devra donc être capable de fournir à l'instant T les quantités et localisations des produits qu'il distribue sur les marchés.

Cela peut être utile dans les cas suivants, par exemple :

- La suspicion de falsification : si un risque de falsification est identifié, il conviendra d'étudier la traçabilité du lot qui est déclaré. Ceci fournit un premier élément d'aide à l'investigation.

- Les réclamations qualité peuvent déboucher sur la nécessité d'organiser un rappel de lot. En effet, dans le cas où un défaut qualité majeur est identifié et qu'il est prouvé ou fortement suspecté qu'il soit présent sur la totalité du lot, un rappel de lot peut être décidé. C'est-à-dire que le lot en question sera retiré de la chaîne de distribution et de la consommation. Ce processus de gestion des réclamations qualité sera détaillé dans le chapitre II. Processus de gestion des réclamations qualité en lien avec l'EMA.

- Le cas des retraits de produits : le site exploitant devra coordonner le retrait de tous les lots disponibles pour un produit donné pour une raison réglementaire, de qualité ou de pharmacovigilance, qui nécessite l'arrêt temporaire ou définitif de l'exploitation de la spécialité. Pour ce faire, il devra nécessairement connaître l'état de distribution de ces lots.

L'établissement exploitant détenant les contrats de sous-traitance avec le ou les diff rent(s) site(s) de production des spécialités commercialisées est, par définition, le plus à même de fournir une traçabilité exhaustive. Ceci est d'autant plus vrai si le laboratoire distribue des produits dans de nombreux pays et/ou dispose de contrats de sous-traitance avec de nombreux sites de production.

La centralisation de ces données est essentielle pour répondre efficacement à l'exigence du suivi des lots.

II. Processus de gestion des réclamations qualité en lien avec l'EMA

A. Exigences ISO des réclamations

La norme ISO 9001 :2015 (23) définit des exigences en matière de traitement des réclamations.

Premièrement, d'un point de vue de la communication avec les clients : « *L'organisme doit déterminer et mettre en œuvre des dispositions efficaces pour communiquer avec les clients à propos (...) des retours d'information des clients, y compris leurs réclamations* ». (§ 7.2.3)

Dans un deuxième temps, la notion d'actions correctives est abordée : « *L'organisme doit (...) établir une procédure documentée afin de définir les exigences pour procéder à la revue des non-conformités (y compris les réclamations du client)* ». (§ 8.5.2)

Le traitement des réclamations s'inscrit dans une logique de mesure de la satisfaction client (5). Cette pratique s'inscrit également dans une dynamique d'amélioration continue. Il est question, pour l'entreprise, de traiter les réclamations afin de conserver un climat de confiance entre le laboratoire pharmaceutique et les utilisateurs de son produit (professionnel de santé et patient).

La gestion des réclamations permet de comprendre les causes ayant engendré les réclamations dans le but d'en tirer des leçons dans un souci d'amélioration continue. Une réaction rapide est alors de mise pour déployer des mesures adéquates répondant au mécontentement du réclamant. Il est également important de permettre un suivi et une analyse des réclamations par produit, par origine géographique et par type de clients.

B. Les réclamations qualité produit dans l'industrie pharmaceutique

Les réclamations qualité produit dans l'industrie pharmaceutique font référence à un produit pour lequel une plainte a été formulée, suggérant qu'il n'est pas de qualité acceptable, telle que définie par son autorisation de mise sur le marché. Dans ce cas, l'utilisateur du produit, défini jusqu'alors comme un client, est en réalité un patient dont la santé peut être mise en jeu.

Les défauts qualité peuvent être liés au produit lui-même ou à son conditionnement, et résulter potentiellement d'un incident lors des opérations de fabrication, de stockage et/ou de distribution. Cela peut consister en (cette liste n'est pas exhaustive) :

- Un produit
 - manquant,
 - endommagé,
 - taché,
 - inefficace...
- Un blister / récipient / boîte
 - manquant,
 - endommagé...

Au sein de l'industrie pharmaceutique, les réclamations qualité produit peuvent avoir pour origine directement l'utilisateur (patient, personnel hospitalier, etc.) ou un autre acteur de la chaîne de distribution du produit en question (grossiste, filiale).

C. Réglementations et référentiels en vigueur dans l'industrie pharmaceutique

La gestion des réclamations qualité produit dans l'industrie pharmaceutique est soumise à une réglementation précise. En Europe, c'est l'Agence Européenne du Médicament (EMA) qui soumet des directives (24). Celles-ci sont transcrites en France dans le Code de la Santé Publique, *a contrario* des règlements (25), qui sont obligatoires dans tous leurs éléments et sont directement applicables dans tous les États membres de l'UE.

D. Contexte réglementaire

i. En Europe

La réglementation européenne relative à la gestion des réclamations qualité produit est compilée dans le chapitre 7 de la Directive 2015/C 95/01 émise par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) (26).

Toutes les réclamations, qu'elles soient reçues oralement ou par écrit, doivent être enregistrées et examinées selon une procédure écrite. En cas de réclamation concernant la qualité d'une substance active, le distributeur doit examiner la réclamation auprès du fabricant de la substance active d'origine afin de déterminer et de prendre, s'il y a lieu, des mesures supplémentaires, soit auprès d'autres clients susceptibles d'avoir reçu cette substance active, soit auprès de l'autorité compétente du pays.

L'enquête sur la cause de la plainte doit être menée et documentée par la partie appropriée.

Les enregistrements relatifs à une réclamation doivent mentionner :

- Nom et adresse du plaignant ;
- Nom, titre, le cas échéant, et le numéro de téléphone de la personne ayant effectué la réclamation ;
- Nature de la réclamation, y compris le nom et le numéro de lot de la substance active ;
- Date de réception de la réclamation ;
- Mesure initialement prise dès réception de la réclamation, y compris les dates et l'identité de la personne qui a pris la mesure ;
- Toute mesure de suivi prise ;
- Réponse fournie à l'auteur de la réclamation, y compris la date à laquelle la réponse a été envoyée ;
- Décision finale sur la substance active du lot.

Les enregistrements des réclamations qualité produit doivent être conservés afin d'évaluer les tendances, les fréquences liées aux produits (récurrence par produit et par lot concerné) et leur gravité en vue de prendre des mesures correctives supplémentaires et, si nécessaire, immédiates. Ces données doivent être mises à disposition des autorités compétentes lors des inspections.

Lorsqu'une réclamation portant sur la substance active d'origine est envoyée au fabricant, le dossier tenu par le distributeur doit inclure toute traçabilité du fabricant concernant la substance active d'origine (la date, les informations fournies...).

Au niveau local, en France, on retrouve des « Guidelines » concernant la gestion du processus des réclamations qualité au sein du Code de la santé publique.

ii. En France

L'article R.5124-55 (27) du Code de la santé publique (CSP) décrit que « *lorsque le Pharmacien Responsable d'un établissement fabricant, importateur ou exploitant de médicaments autres que des médicaments expérimentaux (...) ou de précurseurs mentionnés au 3° de l'article L.4211-1 a connaissance, après la commercialisation d'un lot de médicaments ou de produits, d'un incident ou d'un accident survenu lors de la fabrication ou de la distribution de ce lot et susceptible d'entraîner un risque pour la santé publique, il doit en faire la déclaration sans délai à l'ANSM* ».

Un système d'enregistrement et de traitement des réclamations qualité produit doit être mis en œuvre conformément aux référentiels émis par l'ANSM (Bonnes Pratiques de Fabrication et Bonnes Pratiques de Distribution en Gros).

L'enregistrement doit être réalisé avec les détails d'origine qui s'y rattachent. Une distinction est faite entre les réclamations relatives à la qualité d'un médicament et celles relatives à la Distribution en Gros. Deux types de réclamations sont définis : les réclamations de type logistique et les réclamations de type qualité. Conformément à la réglementation, ces deux types de réclamations suivent deux flux différents.

Les réclamations « Qualité » font référence à des défauts survenus au cours de la production, tandis que les réclamations « Logistique » font référence à des défauts survenus au cours du stockage ou du transport. Les réclamations pour lesquelles le carton externe est abîmé (cas logistique) seront différenciées de celles où le carton externe est intact (qualité).

Dans cette étude, seules les réclamations qualité seront exposées.

Il existe une typologie des défauts à l'origine des réclamations qualité. Les types de défaut sont définis dans le tableau 1 ci-dessous :

Type de défaut	Signification
Produit	Défaut relatif à son aspect
Packaging (primaire ou secondaire)	Défaut lié aux boîtes, notices, blisters, etc., tel que packaging endommagé ou manquant, ou numéro de lot et date d'expiration manquants...
Sérialisation	Défaut lié aux données associées au data matrix, comme des défauts liés à la transmission des numéros de série aux bases de données nationales et européennes. Sont exclus les défauts associés au système d'inviolabilité ou les défauts visuels du data matrix.

Tableau 3 - Types de défauts qualité produit

La criticité d'une réclamation qualité produit sera évaluée en fonction du type de défaut retenu, ainsi que de l'impact sur la santé du patient.

E. Déclaration aux autorités

Dans le chapitre 7 de la Directive 2015/C 95/01 émise par l'Agence Européenne du Médicament (EMA), il est défini que dans les cas de situation grave ou potentiellement mortelle, les autorités locales, nationales et/ou internationales doivent être informées. Leur avis doit être sollicité en vue de trouver une solution adaptée.

i. Exigences européennes (28)

En ce qui concerne la réglementation européenne, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché et/ou de fabrication sont tenus de signaler à l'EMA tout défaut de qualité produit (y compris un défaut suspecté) d'un médicament autorisé en application de la procédure centralisée qui peut entraîner un rappel ou une restriction anormale de la fourniture. Cela comprend :

- Toute interdiction ou restriction imposée par l'autorité compétente de tout pays dans lequel le médicament est mis sur le marché ;
- Toute nouvelle information susceptible d'influencer l'évaluation des bénéfices et des risques du médicament, y compris les informations systématiques sur les avertissements relatifs à des problèmes de fabrication émis par les autorités compétentes en dehors de l'Espace Économique Européen (EEE).

En outre, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché de médicaments autorisés en application de la procédure centralisée doivent informer les autorités nationales compétentes des États membres ou des autorités de pays tiers où les médicaments suspectés d'être défectueux sont distribués ou doivent être fournis en cas de restriction de délivrance.

Pour cela, l'Agence Européenne du Médicament met à disposition un guide explicatif aidant à la déclaration, qui se fait via un formulaire de déclaration disponible en ligne (29). Il est alors

de la responsabilité du déclarant de s'assurer que les informations fournies sont conformes et complètes.

Ce formulaire est divisé en quatre parties :

- ❖ Informations relatives au déclarant
- ❖ Informations relatives au produit
- ❖ Informations relatives au défaut
- ❖ Informations relatives à l'investigation et actions détaillées

Le contenu de ces différentes parties sera détaillé dans le chapitre intitulé : « iii Informations requises ».

ii. Déclaration aux autorités au niveau français

En France, la déclaration se fait auprès de l'ANSM.

Le Pharmacien Responsable a pour obligation d'informer les autorités, sans délai, de la survenue d'un défaut qualité dont il a la connaissance et qui pourrait avoir un impact sur la santé publique.

D'après l'ANSM, la qualité d'un médicament est mise en cause lorsqu'on se trouve dans un cas de :

- Non-conformité aux spécifications décrites dans le dossier d'AMM
- Déviation par rapport aux bonnes pratiques de fabrication (BPF)
- Déviation par rapport aux bonnes pratiques de distribution (BPD)

Les défauts qualité peuvent être découverts à différents niveaux :

- Lors de l'utilisation du produit (par le patient ou un professionnel de santé)
- Lors de la délivrance/dispensation du produit (par un pharmacien d'officine ou de PUI)
- Par les industriels (fabricants/exploitants/distributeurs en gros)
- Lors d'analyses réalisées dans le cadre de la surveillance du marché
- Lors de la déclaration de cas de pharmacovigilance
- Lors de remontées de cas de pharmacovigilance vers l'industriel

De la même manière que pour la déclaration à l'EMA, un formulaire nommé « Enquête signalement d'un défaut qualité » est mis à disposition sur le site internet de l'ANSM ([Signaler un défaut qualité sur un médicament - ANSM \(sante.fr\)](https://sante.fr/guide/signaler-un-defaut-qualite-sur-un-medicament)) (30) et a pour objectif d'accompagner le déclarant lors de sa déclaration.

Ce formulaire est composé de deux volets :

- Le volet 1 fournit les informations générales relatives au(x) lot(s) concerné(s) afin de définir très rapidement les mesures à prendre vis-à-vis des produits présents sur le marché. On y retrouve également l'évaluation du risque patient, les investigations sur le(s) lot(s) concerné(s) et les mesures à mettre en œuvre. Il doit être transmis sans délai.
- Le volet 2 apporte les premiers éléments d'investigation qualité et les éventuelles CAPA dans le but d'éviter que l' v nement ne se reproduise. Ces éléments doivent être transmis dans un délai de 30 jours maximum.

Ces deux volets doivent être d ument complétés et signés par le Pharmacien Responsable avant d'être envoyés à l'adresse suivante : dvs.defauts-qualite@ansm.sante.fr

Si le plaignant est un professionnel de santé ou un patient, la déclaration d'un défaut qualité se fait via un autre lien : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/> (31), qui renvoie sur le portail du ministère de la Santé. On y retrouve d'autres formulaires suivant la déclaration devant être réalisée.

Remarque : la déclaration d'un défaut qualité par un professionnel de santé auprès de l'ANSM n'entraîne pas forcément la déclaration du défaut qualité par le Pharmacien Responsable de l'industrie de santé. Cela peut juste entraîner une réclamation, dont les délais d'investigation sont définis par l'autorité de santé. Si la criticité est avérée alors, dans ce cas, une déclaration par le Pharmacien Responsable devra être faite.

L'objectif de cette obligation de déclaration est d'encadrer un processus de gestion de réclamations qualité dans un contexte où le « client » est un patient dont la santé peut être mise en danger.

iii. Informations requises

Suite à la mise à jour de leur modèle de déclaration de défaut qualité, l'EMA encourage les autorités nationales compétentes à utiliser leur modèle pour les rapports nationaux. C'est pour cette raison que nous allons prendre le modèle de l'EMA afin de décrire les informations devant être complétées lors d'une déclaration. Lors de la complétion du formulaire de déclaration de défaut qualité, si un problème survient, vous pouvez contacter l'adresse suivante : gdefect@ema.europa.eu.

Annex 1 to SOP EMA: SOP/INSP/2018



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Defective Product Report

Medicine Type

Date/Time of Submission

28/9/2018 17:10

1 REPORTER DETAILS

Reporter	Company	Representing
Address	E-mail	Direct Phone Number

Figure 11 - Informations requises concernant le déclarant

Lors de la déclaration d'un défaut qualité, les premières informations à signaler concernent le déclarant (Fig. 1). Dans le champ adéquat, il faut indiquer :

- Date/heure de soumission

- Type de médicament (humain/vétérinaire/les deux)
- Le nom du déclarant, le nom de la société, l'adresse e-mail et numéro de téléphone direct.
- Le type d'entreprise :
 - Fabricant
 - MAH (titulaire de l'autorisation de mise sur le marché)
 - Distributeur parallèle / Importateur parallèle
 - Grossiste
 - Autre (à préciser)

Ensuite, il y a les informations requises qui concernent le produit (Fig. 2)

2 PRODUCT DETAILS

+ Product
 - Product

1	Product	INN	MA Type	MA Number	Strength		
Pharmaceutical Form		Route of Administration		Presentation/packaging			
Manufacturer of the Batch		Site of Batch Release		Marketing Authorisation Holder			
Name		Name		Name			
Address		Address		Address			
+ Batch		-Batch					
1.1	Batch Size	Units Affected	Batch N	Expiry Date	Manufacturing Date	Product Distribution	Pack Language (s)

Figure 12 - Informations requises concernant le produit

Il faut y renseigner :

- Le nom du produit ;
- Le numéro Lot ;
- Le Type d'AMM :
 - Procédure centralisée (CAP = Centralised Authorisation Procedure)
 - Procédure de reconnaissance mutuelle (MRP = Mutual Recognition Procedure) / Procédure décentralisée (DCP = Decentralised Procedure)
 - Procédure nationale (NAP = National Authorisation Procedure)
- Le numéro d'autorisation de mise sur le marché ;
- Présentation / emballage ;
- Le nom et l'adresse du fabricant du lot ;
- Le nom et l'adresse du site de libération du lot ;
- Le nom et l'adresse du porteur de l'autorisation de mise sur le marché ;
- Les informations concernant le lot incriminé dont :
 - la taille du lot,
 - le nombre d'unités impactées,
 - le numéro de lot,
 - la date d'expiration,
 - la date de fabrication,

- la date de distribution.

Le nombre de lignes se trouve multiplié dans le cas d'une déclaration concernant plusieurs produits.

Les informations requises concernant le défaut sont à notifier dans le 3^e volet de la déclaration (Fig. 3).

3 DEFECT DETAILS

Defect Description

+

-

Defect Category	Defect Descriptor

Site where the defect occurred

Name	Address

Figure 13 - Informations requises concernant le défaut

Tous les champs sont obligatoires. Les zones de texte libre offrent au déclarant une flexibilité supplémentaire.

- Description du défaut : le défaut doit être détaillée dans un champ de texte libre, de la manière la plus précise possible
- Catégorie de défaut :
 - Problèmes de contrôle du laboratoire de fabrication
 - Problèmes de contamination et de stérilité des produits
 - Problèmes d'étiquette de produit
 - Problèmes d'emballage des produits
 - Problèmes physiques du produit
- Site où le défaut s'est produit : nom et adresse de l'établissement où le défaut est survenu.

Le 4^e et dernier volet de la déclaration concerne les informations requises pour l'investigation et les actions détaillées qui en ont découlé (Fig. 4).

4 INVESTIGATION AND ACTION DETAILS

Summary of the investigation

Page 1 of 2

Competent Authority (ies) Contacted

Adverse Reactions/ Events and Reoccurrence Identified (report according to applicable pharmacovigilance requirements for [human medicines](#) or [veterinary medicines](#).

Proposed Action

Justification of the Proposed Action

Proposed Depth of the Recall

Consequences of proposed action on market

-> In the event that the agreed action intended to take is leading to disruption in product supply, please verify if a [Withdrawn Product Notification](#) is needed.

Description of the Root Cause Identified/Expected

Root Cause Details

+ CAPA

- CAPA

1

Proposed/Taken CAPA to Prevent Issue Reoccurrence

CAPA Implementation Timeline

! Please provide in timely fashion: investigation report including CAPAs, health hazard risk assessment report, photos, test results and any other documentation, if needed.

Attach Files

Please attach the investigation and any other relevant documentation.

Figure 14 - Informations requises concernant l'investigation

Ce dernier volet comporte :

- Résumé de l'enquête : résumé des principales conclusions de l'enquête. Le rapport d'investigation est à fournir.
- Autorité compétente contactée
- Actions proposées avec une justification du choix réalisé
 - Suspension du marché
 - Absence de rappel de lot
 - Mise en quarantaine
 - Rappel de classe 1 : se produisent lorsqu'il existe une probabilité raisonnable que l'utilisation du produit ou l'exposition à celui-ci

entraîne un **risque grave pour la santé ou une menace potentielle pour la vie**

- Rappel de classe 2 : ont lieu lorsque l'utilisation du produit ou l'exposition à celui-ci peut entraîner des **conséquences** négatives temporaires ou médicalement réversibles pour la santé, y compris un mauvais traitement, ou lorsque la **possibilité de conséquences négatives graves est faible et ne met pas la vie en danger**.
- Rappel de classe 3 : ont lieu lorsque **l'utilisation du produit ou l'exposition à celui-ci n'est pas susceptible d'entraîner des conséquences néfastes pour la santé**. Le rappel peut être effectué pour d'autres raisons telles que la non-conformité à l'autorisation de mise sur le marché ou aux spécifications.
- En cas de rappel de lot, il faut indiquer jusqu'où celui-ci s'étend :
 - Au niveau des entrepôts des entreprises
 - Au niveau des grossistes
 - Au niveau des patients
 - Au niveau des pharmacies et des hôpitaux
 - Au niveau des utilisateurs comme les vétérinaires
- Conséquences de l'action proposée sur le marché :
 - Possible rupture de stock
 - En cas d'autres conséquences, il faut préciser.

Dans ce dernier volet, toutes les pièces justificatives telles qu'un rapport d'enquête minimal, des actions correctives / préventives (CAPA) et un rapport d'évaluation des risques pour la santé sont à joindre.

III. Mise en place opérationnelle de la gestion des réclamations qualité produit

Lorsqu'une déclaration est déposée, on retrouve différents éléments incontournables : le déclarant qui fait sa déclaration. En fonction de l'impact potentiel sur la santé du patient, on établit une criticité, puis on lance l'investigation. Une fois l'investigation réalisée, on clôture la réclamation et on met en place des mesures correctives pour éviter la récurrence de la plainte. Nous allons voir, dans les parties ci-dessous, chacun des éléments soulignés. Ces éléments sont retrouvés dans le modèle de formulaire de l'EMA.

A. Les éléments du processus de gestion des réclamations qualité produit

i. Le déclarant

Il existe différents types de déclarants : il peut s'agir du patient ou de son entourage (exemple des aidants de personnes) qui détectent un défaut sur le produit. C'est souvent le cas lorsqu'un élément attendu est manquant (comprimé, blister ou notice par exemple) ou, dans le cas de traitements chroniques, que le patient relève un élément inhabituel (par exemple, une couleur anormale du comprimé ou encore un élément manquant sur le packaging...).

Le déclarant peut également être un professionnel de santé comme un médecin, un infirmier, un maïeuticien détectant le défaut lors de sa pratique médicale ou bien un pharmacien lors de la réception de sa commande ou bien lors de la délivrance du produit.

En dehors des acteurs cités ci-dessus, le déclarant peut appartenir au circuit de distribution du médicament. Il peut s'agir d'un grossiste qui, à l'inspection des boîtes à réception, note un défaut faisant écart à l'AMM du produit. Il peut s'agir d'un défaut empêchant l'entrée en stock des produits (par exemple, une absence du data matrix sur le packaging), ou un défaut en empêchant la vente (par exemple, des boîtes abimées).

ii. La déclaration

Comme défini précédemment, une déclaration de défaut qualité peut se faire de différentes man res auprès du laboratoire. Elle est généralement réalisée via un appel téléphonique, par e-mail, par courrier ou bien par fax.

Pour les grandes firmes pharmaceutiques qui exportent à l'international, ce sont les filiales qui sont chargées de relayer les réclamations du pays où le défaut a été détecté. Comme défini dans le chapitre ci-dessus, les réclamations qualité peuvent leur être remontées par leurs partenaires logistiques, par des pharmacies, par des hôpitaux ou bien par des patients ou leur entourage.

Pour pouvoir faire la déclaration, la filiale doit recueillir l'ensemble des informations disponibles requises à l'investigation et/ou à la déclaration aux autorités.

La déclaration est ensuite transmise au site de fabrication pour permettre d'investiguer sur le défaut.

Dans le cas des laboratoires Servier, qui est une entreprise pharmaceutique française, la déclaration est réalisée à l'aide d'un formulaire, puis envoyée au site exploitant, qui attribue la réclamation au site de fabrication du lot incriminé. Le processus de gestion des réclamations qualité sera détaillé dans la partie « C Digitalisation du processus de gestion des réclamations qualité à l'AQSC ».

iii. Évaluation de la criticité et enregistrement de la réclamation qualité produit

En fonction de la nature du défaut remonté à la filiale, des critères de définition de la criticité doivent être définis pour catégoriser les réclamations qualité produit selon leur impact.

La criticité est définie selon une analyse de risque réalisée par le laboratoire.

L'impact peut être plus ou moins important selon la mise en danger de la santé du patient et/ou les exigences réglementaires. En général, on retrouve 3 niveaux de criticité :

- La criticité mineure : c'est un défaut qui n'a pas d'impact négatif sur la santé/sécurité du patient et/ou la qualité du produit.
- La criticité majeure : c'est un défaut qui peut avoir un impact négatif sur la santé/sécurité et/ou un impact sur la qualité du produit sur le marché.
- La criticité critique : c'est un défaut qui a un impact négatif sur la santé/sécurité du patient et/ou qui a la capacité d'avoir un impact sur la qualité du produit sur le marché.

La catégorisation de la criticité permet de prioriser les investigations pour lesquelles l'impact est le plus important. Cela permet de rapidement mettre en place des actions et, le cas échéant, d'alerter les bons interlocuteurs.

iv. L'investigation

L'investigation relative à une réclamation qualité produit doit être menée par le site libérateur du produit concerné. Celui-ci prendra contact avec ses sous-traitants, le cas échéant, si ceux-ci sont intervenus dans la fabrication du produit en question.

Le but de l'investigation est de déterminer la root cause (cause racine) du défaut, et d'en mesurer l'impact. En effet, certains défauts peuvent être isolés sur un produit, tandis que d'autres peuvent avoir impacté l'ensemble d'un lot, voire plusieurs lots.

En fonction de la criticité de la réclamation, des délais d'investigation sont définis. Le site investigateur est tenu de tout mettre en œuvre pour finaliser l'investigation en respectant les délais.

À l'issue de l'investigation, un rapport d'enquête est rédigé. Ce rapport inclut les étapes de l'investigation, ainsi que les CAPA mises en place afin d'éviter la récurrence du défaut. Il est ensuite transmis à la filiale. Celle-ci aura pour rôle de rédiger une lettre de réponse au plaignant afin de lui expliquer si une root cause du défaut a été trouvée.

Au sein du site exploitant, les informations relatives à la réception et à l'envoi de la réclamation doivent être tracées et archivées. Ces éléments doivent pouvoir être aisément retrouvés en cas d'inspection ou d'audit.

v. Clôture et mesures pouvant faire suite à un signalement de défaut qualité

La réclamation est clôturée dès lors que la lettre de réponse a été transmise au plaignant initial.

En fonction de la criticité, de l'aspect isolé ou non du défaut, de l'impact potentiel sur la santé publique, il peut être nécessaire de réaliser un rappel de lots. Celui-ci peut être total (tous les lots) ou partiel (un ou plusieurs lots). Le rappel de lot peut se faire à différents niveaux (patients, pharmacies et hôpitaux, grossistes).

Une procédure doit être mise en place par le laboratoire dans l'éventualité où il y aurait besoin de contacter les parties impactées (hôpital et/ou grossistes et/ou officines et/ou patients).

Conformément au chapitre 8 des Bonnes Pratiques de Fabrication, des procédures écrites concernant l'organisation des rappels et les mesures de réduction des risques doivent être établies. Celles-ci doivent notamment être régulièrement révisées et mises à jour lorsque c'est nécessaire. De manière générale, l'analyse du besoin de mise à jour de ces procédures est réalisée par le service qualité pour la procédure portant sur le rappel de lot, tandis que celle sur les mesures de réduction de risque est plutôt pilotée par le service pharmacovigilance et réglementaire.

IV. L'Assurance Qualité Supply Chain face aux nouveaux enjeux de l'industrie pharmaceutique

Au fil des années, la réglementation qui pèse sur les industries pharmaceutiques est devenue de plus en plus stricte. Face à cela, les laboratoires ont dû s'adapter et faire évoluer des processus de plus en plus robustes pour répondre à ces contraintes. Dans cette partie, les enjeux liés à la digitalisation des données appliquée au processus de gestion des réclamations qualité seront abordés.

Au sein du service Supply chain, les outils informatisés facilitent le flux d'information tout au long de l'activité. Cependant, au-delà de leur utilisation quotidienne, les systèmes informatisés nécessitent d'être maintenus dans un état validé en permanence afin d'assurer leur efficacité ainsi que l'intégrité et la sécurité des données.

En cas de défaillance ou d'arrêt du système, des procédures définissant un fonctionnement en mode dégradé doivent être prévues dans un souci de continuité de l'activité pharmaceutique. Les procédures doivent inclure notamment des systèmes de restauration des données.

A. Le système informatisé

i. Une évolution dans la pratique pharmaceutique

Un des points fondamentaux dans la maîtrise de la qualité d'un médicament est la traçabilité, qui est devenue une exigence du système d'Assurance Qualité. C'est sur ce point que la culture pharmaceutique a évolué. Autrefois couvert par des données sur supports papiers, le besoin de traçabilité a évolué vers des données sous supports numériques. C'est la dématérialisation des données.

Toutefois, la dématérialisation ne doit pas se traduire par une baisse de qualité du système et être à l'origine d'une perte de données. Il ne doit pas non plus en découler une augmentation du risque général lié au processus. (33)

C'est pour cette raison que l'application doit être validée et l'infrastructure informatique qualifiée.

ii. Le système informatique

Un système informatique se compose d'éléments de type matériel (Hardware) et de type logiciel (Software), mis ensemble pour collaborer dans l'exécution d'une application.

- La partie matérielle correspond aux éléments physiques utilisés dans le traitement de l'information tels que par exemple l'unité centrale ou bien l'écran.
- La partie logicielle, quant à elle, correspond à un « ensemble de programmes, procédés et règles, et éventuellement de la documentation, relatifs au fonctionnement d'un ensemble de traitement de données ».

On retrouve des systèmes informatiques à tous les niveaux d'organisation d'une entreprise. La complexité de ces systèmes varie en fonction de leur utilisation, de leur fonction et de leur taille.

D'après les Bonnes Pratiques de Fabrication (34), « *un système informatisé est un ensemble de matériels et logiciels qui remplissent ensemble certaines fonctionnalités* ». Les BPF considèrent donc qu'un système informatisé correspond à un système informatique.

B. La réglementation pharmaceutique autour des systèmes informatisés

Le système informatisé est r glement  à toutes les étapes de la vie du médicament. La validation des applications et la qualification de l'infrastructure sont donc réalisées à l'aide d'un processus de gestion du risque appliqué tout au long du cycle de vie du système informatisé en prenant en compte :

- la qualité du produit,
- la sécurité du patient,
- l'intégrité des données.

La réglementation portant sur les systèmes informatisés est définie dans différents documents. On la retrouve dans les annexes 11 (33) et 15 (35) au sein des BPF, dans les BPDG (21) et dans le 21CFR Part 11 (36).

On retrouve également des informations dans le GAMP 5, qui est un référentiel majeur dans l'industrie pharmaceutique, dans des guides publiés par le PICS et dans les ICH tel que l'ICH Q9 portant sur la gestion des risques. Les informations retrouvées dans ces publications sont très utilisées par les industriels mais ne sont pourtant pas opposables r glementairement parlant.

i. Les Bonnes Pratiques de Fabrication partie I

En France, l'annexe 15 des BPF aborde la notion de qualification et validation tandis que l'annexe 11 r glemente plus précisément les systèmes informatisés avec des besoins de validation.

En plus d'être une exigence réglementaire, la validation d'un système informatisé permet une meilleure maîtrise du système tout en sécurisant et développant un système performant qui satisfait aux besoins utilisateurs et sans erreur de conception. Cette utilisation de système informatisé s'inscrit donc dans une démarche d'amélioration continue.

L'annexe 11 décrit la phase de validation ainsi que la phase opérationnelle, qui sont des étapes très codifiées. Elle doit être appliquée à toutes les formes de systèmes informatisés qui ont un impact potentiel sur la qualité du produit. Comme cité dans cette annexe 11 des BPF partie 1 : « *L'application de ces systèmes devra être validée, et l'infrastructure informatique devra être qualifiée* ».

La validation d'un système informatisé se déroule selon deux grandes phases :

● Phase du projet dite « phase de validation »

Cette phase de validation a pour objectif de s'assurer que le système développé n'altère pas la qualité du produit.

Les points clefs de la phase de validation sont les suivants :

- Les changements et déviations observés lors de la phase de validation doivent être tracés dans les documents de validation.
- Les spécifications utilisateurs doivent être clairement définies (SBU : Spécification besoin utilisateur / URS : User Requirement Specification).
- Les méthodes de tests et les scénarii utilisés doivent être démontrés par gestion du risque.

● Phase opérationnelle

La phase opérationnelle représente la phase d'utilisation en routine du système informatisé. Cette partie présente les points de vigilance et de contrôle à mettre en place pour garantir la qualité, la sécurité et l'intégrité des données. Elle insiste sur la nécessité d'avoir des dispositifs de contrôle pour s'assurer de la cohérence de l'information et de la sécurité de la donnée. Elle évoque également la continuité de l'activité pharmaceutique. De ce fait, un fonctionnement en mode dégradé doit être prévu en cas de panne du système.

ii. Les Bonnes Pratiques de Distribution en Gros

Les Bonnes Pratiques de Distribution insistent également sur la mise en service d'un système informatisé pour lequel des validations ainsi que des vérifications adéquates ont été menées et sont prouvées. Le système informatisé doit être capable d'obtenir les résultats désirés de manière fiable, précise et reproductible.

Il convient d'avoir à disposition une description écrite détaillée du système et tenue à jour. Il doit y être décrit les principes, les objectifs, les mesures de sécurité, le champ d'application et les principales caractéristiques du système, comment il est utilisé et ses interactions avec d'autres systèmes.

Seules les personnes formées et habilitées doivent pouvoir saisir ou modifier des données.

Ces données doivent être sécurisées par des moyens physiques ou électroniques et protégées contre toute modification accidentelle ou non autorisée. Un contrôle d'accessibilité doit être mené périodiquement. Les données doivent être protégées par des sauvegardes régulières. Les données sauvegardées doivent être conservées dans un endroit sécurisé et séparé pendant au moins cinq ans (ou pendant la durée indiquée dans la législation nationale).

En cas de défaillance ou d'arrêt du système, il faut prévoir des procédures incluant notamment des systèmes de restauration des données.

La validation du système consiste en la vérification que le système exploité garantit la sécurité du patient, la qualité du produit et l'intégrité des données.

iii. GAMP 5 : Good Automated Manufacturing Practice version 5 (37)

Le GAMP est un guide dont la version 5 (2nd Edition, publiée en 2022) est basée sur une approche de gestion du risque, en intégrant la philosophie des guidelines ICH. Il a été publié par la Société Internationale de Génie Pharmaceutique.

Ces textes ne sont pas opposables. Le GAMP 5 vise à harmoniser les différentes réglementations sur la validation des systèmes et à proposer une approche robuste et efficace.

Le GAMP 5 définit le modèle de cycle en V (Fig.5). Ce dernier permet de structurer l'activité de validation des systèmes informatisés.

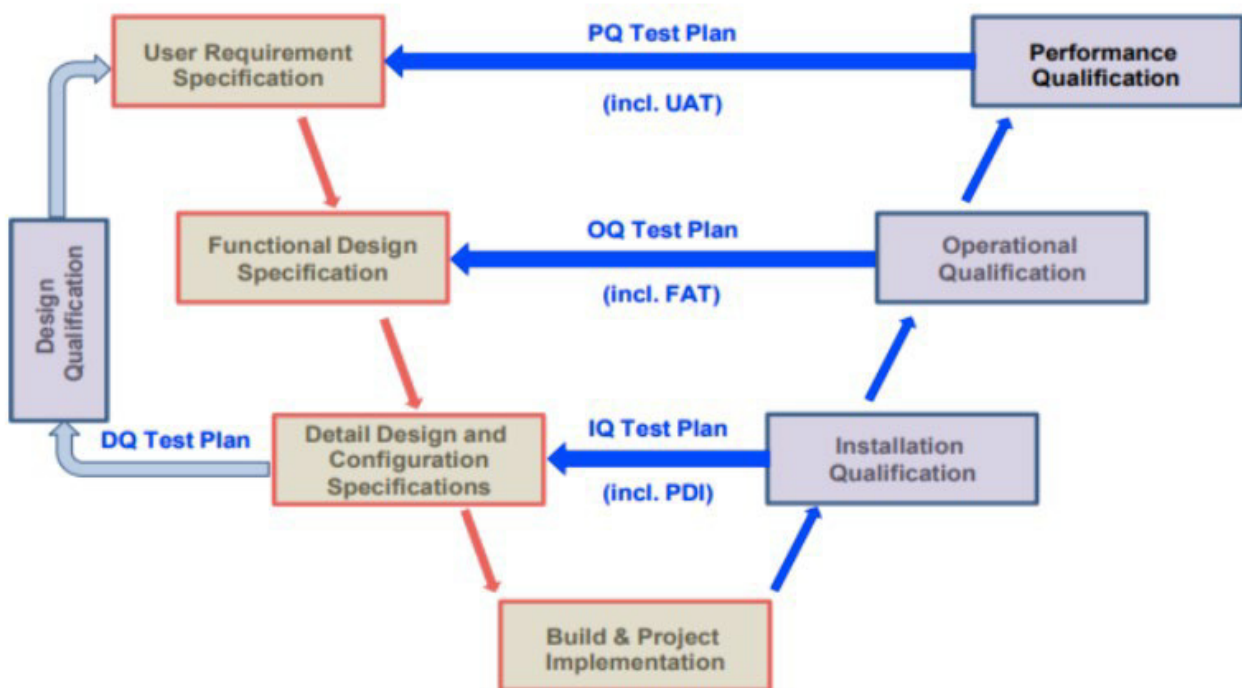


Figure 15 - Cycle en V du GAMP 5

Le plan de validation des logiciels s'effectue donc selon les étapes suivantes :

1. Les « User Requirement Specification », ou Spécifications Besoin Utilisateur : c'est le cahier des charges utilisateur. Il décrit les exigences que doit satisfaire le système. Il est élaboré par le donneur d'ordre, qui en est l'utilisateur du système demandé. Le cahier des charges de l'utilisateur constitue la base pour l'appel d'offres ou la consultation des fournisseurs. C'est l'étape qui conditionne tout le reste du processus de validation et qui est cruciale, car c'est à ce stade que sont mises en avant les exigences réglementaires et que la gestion des risques s'avère la plus importante.
2. Le « Functional Design Specification » : c'est le cahier des spécifications fonctionnelles, également appelé cahier des obligations. Il est élaboré sur la base du cahier des charges de l'utilisateur. Le cahier des obligations spécifie les fonctions techniques

permettant de satisfaire les exigences de l'utilisateur. Ce document, élaboré par les fournisseurs, sert de base à la négociation et à la sélection des fournisseurs.

3. Les « Detail Design and Configuration Specifications » sont élaborées sur la base du cahier des obligations. Ce document, qui porte sur les spécifications de conception, contient des informations détaillées sur le système à acquérir, y compris l'ensemble des modifications, la documentation requise et les préconisations en matière d'infrastructure informatique (serveurs, ordinateurs, réseaux, etc.).

La qualification, quant à elle, est un processus qui se déroule en quatre étapes :

1. La qualification de conception (en anglais la Design Qualification) (Fig.6) : on y vérifie de manière documentée que la conception proposée des logiciels et des équipements informatiques convient aux usages auxquels ils sont destinés.

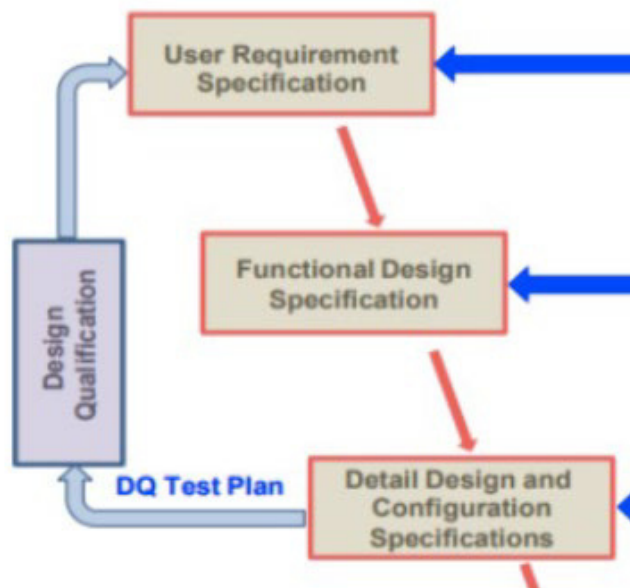


Figure 16 - éléments de la qualification de conception

Lors de l'élaboration des spécifications fonctionnelles, le fournisseur du software fait une préconisation des équipements informatiques (en nombre, puissance, capacité mémoire, etc.) nécessaires pour assurer le fonctionnement et la sécurité du système informatisé projeté.

La qualification de conception sera donc le document qui établira formellement que le « Functional Design Specification » et les « Detail Design and Configuration Specifications » sont conformes aux exigences des cahiers des charges utilisateurs (URS).

2. La qualification de l'installation (en anglais Installation Qualification) est la vérification documentée que les logiciels et les équipements informatiques, tels qu'ils ont été installés, sont conformes à la conception approuvée et aux prescriptions du fournisseur du logiciel ainsi qu'aux spécifications du fabricant du matériel.
3. La qualification opérationnelle (en anglais Operational Qualification). C'est la vérification documentée que les logiciels et les équipements informatiques, tels qu'ils ont été installés, fonctionnent comme prévu pour toutes les fonctionnalités.

4. La qualification des performances (en anglais Performance Qualification). C'est la vérification documentée que les logiciels et les équipements informatiques, tels qu'ils ont été agencés, sont en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opérationnelle approuvée et de la spécification du produit.

Au niveau de l'AQSC, le système informatisé Catsweb a été soumis à ces étapes de qualification afin d'améliorer et de faciliter le processus de gestion des réclamations qualité.

C. Digitalisation du processus de gestion des réclamations qualité à l'AQSC

CATSWeb est un SaaS (Software as a Service, ou logiciel en tant que service) vendu par le fournisseur AssurX. C'est un outil conçu pour aider les entreprises dans l'identification des problématiques et actions correctives. Il est utilisé dans la gestion des anomalies de production, réclamations qualité, audits.

En 2019 a été amorcé le projet de digitalisation des réclamations qualité sur CATSWeb par l'AQSC.

Au sein de l'AQSC, la gestion du processus des réclamations qualité se faisait à l'aide d'un fichier Excel (cf. Annexe 1). Cela permettait de conserver et de rendre accessible toutes les données concernant une réclamation. Le système informatisé Catsweb était pourtant déjà utilisé dans différents sites de fabrication du groupe, permettant ainsi au site de fabrication de générer et de suivre les différentes tâches d'investigation en vue d'établir le rapport final.

Voici les différentes étapes du processus de gestion des réclamations qualité à cette époque (Fig.7) :

1. Quand une réclamation qualité est signalée au niveau d'une filiale, le service AQ de la filiale a la charge de formaliser la plainte avec le plaignant dans un formulaire intitulé « PQCRF » (Product Quality Complaint Report Form). La filiale transmet ensuite le document d ument complété au service Assurance Qualité Supply Chain (situé au siège social) via une adresse e-mail générique dédiée. Il est recommandé aux filiales de joindre à l'e-mail les éléments de preuves disponibles (photos, vidéos...) et, le cas échéant, de préciser si l'échantillon incriminé est disponible pour être retourné au site de production concerné.
2. Lors de la réception de la réclamation qualité au service AQ Supply Chain, l'opérateur s'assure que les informations suivantes sont bien renseignées dans le formulaire :
 - la date de transmission du défaut qualité et le nom de son émetteur,
 - le pays concerné,
 - le nom du plaignant (ou de l'autorité de santé),
 - le nom du médicament, son numéro de lot et sa date de péremption,
 - si le produit a été administré ou non au patient,
 - la description du défaut qualité,
 - l'évaluation du niveau de criticité de la réclamation,
 - l'association ou non   un effet indésirable avec transmission, le cas échéant, au responsable local de pharmacovigilance,

- si le motif laisse présager une éventuelle suspicion de falsification. Dans ce cas, inclure dans les échanges d'e-mails le service « Droit des marques ».
- si l'échantillon est disponible ou non (photos, envoi au site de production...).

Remarque : si certaines informations sont manquantes et/ou si la version du PQCRF reçu ne correspond pas à la version en vigueur, une mise à jour est demand e au RP. La réclamation est enregistrée dans le fichier Excel nommé « suivi des réclamations » (cf. Annexe1). Une nouvelle référence est cr e e pour chaque nouvelle réclamation. Ensuite, l'opérateur archive le mail et les éléments de preuves reçues au sein du dossier portant le nom du pays transmetteur de la plainte.

3. L'opérateur transfère ensuite la réclamation avec le PQCRF, les photos et autres renseignements dans un délai défini en interne au site de fabrication adéquat afin de lancer l'investigation. Le site de fabrication recevant la plainte retranscrit les informations à son tour dans l'outil (tableau Excel et/ou Catsweb), puis démarre l'investigation.
4. Lors de l'investigation, différentes pistes sont analysées afin de déterminer l'origine du défaut qualité. Ces pistes correspondent à différentes tâches, qui sont créées dans Catsweb. Il est possible d'assurer un suivi des différentes tâches pour déterminer l'avancement de l'investigation. Une fois que toutes les tâches sont finalisées, un rapport d'investigation est constitué, signé, puis envoyé par le site de production au si ge.
5. L'opérateur de l'AQSC vérifie que l'investigation a bien été réalisée selon les 5M, puis transmet à la filiale le rapport d'investigation vérifié afin que la RP puisse rédiger la réponse au plaignant.

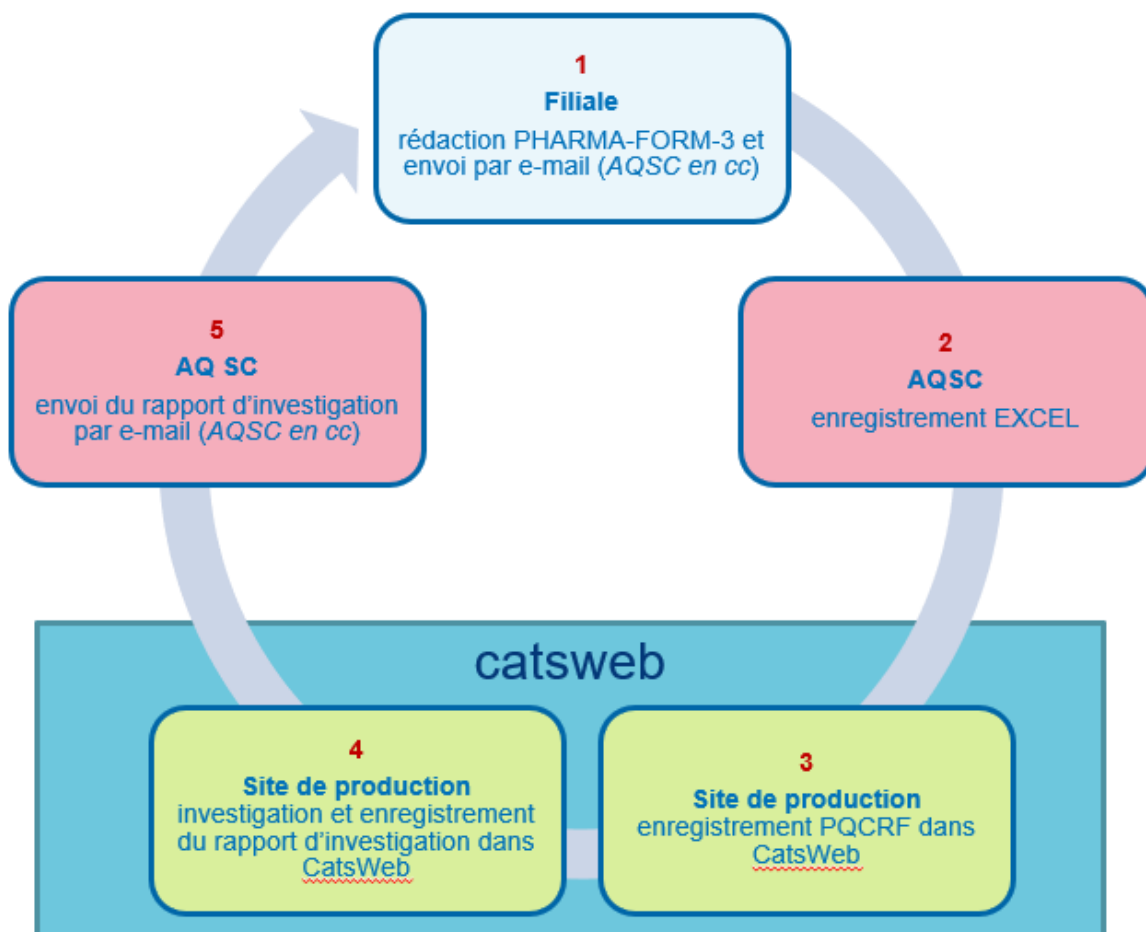


Figure 17 - utilisation de Catsweb avant le projet

D. Inconvénients du processus géré via Excel

Le processus de gestion des réclamations qualité fait l'objet d'une attention particulière lors des inspections par les autorités de santé. Toutefois, lors des inspections passées, l'ensemble des informations demandées par les inspecteurs leur a toujours été fourni rapidement et sans perte d'information.

L'utilisation d'un fichier Excel ne permet cependant pas une sécurisation efficace des données. Par exemple, l'intégrité des données est menacée par l'absence d'audit trail.

De plus, cette gestion du processus est particulièrement chronophage (cf. Annexe 1).

Ces éléments justifient l'initiation du projet de digitalisation du processus de gestion des réclamations qualité sur le site exploitant.

À ce stade, seules les usines de production utilisaient le système informatisé Catsweb, paramétré selon les besoins de l'usine de production utilisatrice et non selon des paramètres généralisables à toutes les structures du groupe. Il n'y avait pas alors de volonté d'harmoniser l'utilisation de ce système.

E. Intérêt de la digitalisation : exemple de Catsweb

L'évolution de la gestion de ce processus permet à la personne responsable de la gestion des réclamations qualité d'enregistrer les réclamations non pas via un fichier Excel avec un archivage des mails, comme c'était le cas jusqu'alors, mais directement dans l'outil informatisé Catsweb.

Les avantages sont nombreux :

- Cette nouvelle gestion génère un gain de temps considérable. Une fois enregistrée, la réclamation est automatiquement attribuée au site de production (à l'aide d'une codification des lots par site de production), qui, ayant accès à l'outil, la réceptionne et amorce son investigation sans attendre d'e-mail de la part de l'AQSC.
- Les données sont sécurisées : les e-mails, qui étaient jusqu'alors archivés dans une boîte e-mail générique, sont désormais enregistrés dans l'outil rattaché à la réclamation concernée évitant ainsi la perte de données.
- Le nombre d'échanges d'e-mails est drastiquement réduit.
- Les informations relatives à la réclamation sont centralisées (on trouve tous les éléments associés à la réclamation au même endroit).

Ces avantages permettent de se concentrer sur des missions d'analyse plutôt que sur de la saisie de données. Cet outil permet également de gérer l'interface de communication des réclamations qualité entre l'AQSC et les différents sites de production.

Afin de contextualiser ce projet, il est à noter que le passage de la gestion complète du processus des réclamations qualité sur Catsweb s'opère en différentes phases, qui sont incrémentées au fur et à mesure.

- Lors de la première phase, le but était de créer et de gérer l'interface de communication des réclamations qualité entre l'AQSC et les différents sites de production.
- Lors de la seconde phase, le but est que les filiales enregistrent elles-mêmes leurs réclamations au sein de Catsweb afin que toute la gestion des

réclamations s'effectue au sein de ce système informatisé. Les filiales seront ainsi en mesure de transmettre directement leurs réclamations aux sites de production, pour investigation. L'AQSC pourra alors se concentrer sur son rôle d'alerte, de vérification des données et de suivi du respect des exigences des procédures internes. Il a été envisagé de mener cette seconde phase sur un pool de pays tests.

- Le but des phases suivantes est d'étendre la seconde phase à l'ensemble des filiales. Ces phases ne seront pas abordées dans le cadre de ce document.

F. Description

L'outil se compose de deux formulaires différents :

- le formulaire « PQCRF »
- le formulaire « Complaint »

L'AQSC a la charge de ce premier formulaire, nommé PQCRF (Product Quality Complaint Report Form). La personne en charge des réclamations y renseigne tous les éléments liés à la réclamation, tels que l'identité du plaignant, la description du défaut, la criticité, etc. Elle attribue alors la réclamation au site libérateur chargé de l'investigation.

Par la suite, le site d'investigation reçoit toutes les informations préalablement enregistrées dans le formulaire PQCRF, qui seront transposées dans le formulaire interne COMPLAINT, dont le site investigateur a la charge.

Enfin, à la fin de l'investigation, le site pourra charger son rapport dans l'outil. Une notification en alertera automatiquement l'AQSC. Le rapport chargé dans le formulaire COMPLAINT est automatiquement transposé dans le formulaire PQCRF. Ainsi, l'AQSC pourra récupérer le rapport dans le formulaire PQCRF.

V. Validation du système informatisé

A. Rédaction du Plan Directeur de Validation

La première étape consiste en la rédaction du Plan Directeur de Validation. Il s'agit du document chapeau de la qualification et de la validation.

L'annexe 15 des BPF détermine les éléments qui doivent figurer dans le Plan Directeur de Validation :

- la politique de validation
- la structure organisationnelle avec les rôles et les responsabilités
- le bilan des installations, des systèmes à valider
- la gestion des changements et des incidents
- les critères d'acceptation (niveau de validation)
- les références des documents existants
- la stratégie de validation ou de revalidation (calendrier pour la validation et le go live)

Ce document doit être clair, précis et concis. Il s'agit du document de référence qui doit être disponible en cas d'inspection réglementaire ou d'audit.

Le plan de validation décrit les protocoles, les procédures de test et la sécurité associés associés à toutes les activités de validation du système. Il décrit également comment le projet produira un dispositif validé, qui fonctionne de manière cohérente et fiable, et conforme à toutes les exigences du laboratoire.

Le plan de validation décrit en outre comment l'état de validation sera maintenu pendant toute la durée de vie du système.

Dans ce cas précis, le Plan Directeur de Validation du laboratoire a résumé la politique de validation comme suit (Tableau 2):

Référence	Détail	Contexte
IMP	Impact Analysis	Qualification Opérationnelle
URS	User Requirement Specification	Définition des besoins utilisateur
PQT	Performance Qualification Test scripts	Qualification de Performance
VSR	Validation Summary Report	Qualification de Performance

Tableau 4 - Plan directeur de validation

B. Qualification d'installation

La qualification d'installation (QI) est définie comme la vérification de la conformité des caractéristiques de l'équipement livré, de son installation et de son fonctionnement en phase de « démarrage » (38). Il faut apporter la preuve documentée que toute installation ou système a été installé conformément aux exigences spécifiées et aux spécifications du fournisseur.

Une Qualification d'Installation (QI) doit être réalisée préalablement à la digitalisation.

C. Qualification Opérationnelle

La qualification opérationnelle (QO) est définie comme la vérification de l'ensemble des fonctionnalités de l'équipement et de ses performances par rapport aux préconisations constructeurs. Il faut apporter la preuve documentée que toute installation ou système fonctionne conformément aux exigences spécifiées sur l'ensemble de sa gamme d'exploitation (y compris les tests dans les conditions inférieures et supérieures d'exploitation, communément appelés conditions worst case).

Si aucune nouvelle fonctionnalité n'a été développée pour déployer la gestion du processus Réclamations, il n'est donc pas nécessaire d'exécuter à nouveau une Qualification Opérationnelle.

Une analyse d'impact peut être réalisée pour permettre une approche selon la gestion du risque. Celle-ci peut donc justifier l'absence de nécessité d'une Qualification Opérationnelle.

D. Qualification de Performance

La qualification de performance est définie comme la vérification de l'ensemble des fonctionnalités de l'équipement et de ses performances par rapport à l'usage du client.

Dans la Qualification de Performance (QP), un des points critiques est la prise en compte des URS (« User Requirement Specification »). Ce fichier sert de base tout au long de la mise en place de la digitalisation. Il compile l'ensemble des requis que le système doit être capable de fournir pour mener à bien la gestion des réclamations dans l'outil.

Par la suite, une fois que les URS sont pris en compte par l'informaticien et les fonctionnalités créées dans un environnement de développement de l'outil, le tout est transféré sur un environnement de validation. Les tests peuvent alors être enclenchés.

Le script de test est subdivisé selon les différents cas. Il fait office de protocole pour la Qualification de Performance. Il détaille alors l'ensemble des étapes.

L'enjeu de la digitalisation est double : les tests doivent correctement faire référence aux URS sans écart à ceux qui ont été définis. Ils doivent également être suffisamment précis pour que la personne réalisant les tests comprenne aisément les différentes étapes. Il est intéressant de choisir une personne qui n'a pas pris part au projet afin d'obtenir un regard extérieur.

La compilation des tests avec leurs résultats fait office de Rapport de Qualification de Performance ou PQR.

Finalement, il est question de rédiger le Validation Summary Report. L'objectif de ce rapport de synthèse de validation est de décrire la procédure et les résultats de la validation du système Catsweb. Ces résultats permettent de prendre une décision quant à l'état de validation du système (c'est-à-dire sa capacité à fonctionner selon les exigences, avec un niveau de confiance élevé) et donc de déterminer s'il peut continuer à être utilisé de manière opérationnelle.

E. Contrôle des changements

Le système informatisé pouvant être amené à subir des évolutions dans le temps, que ce soit pour des raisons de contraintes techniques ou réglementaires ou pour s'adapter aux besoins des utilisateurs, toute modification devra être tracée et enregistrée. Ces événements devront être évalués tout le long du cycle de vie du système.

Suite à l'approbation par l'unité qualité et à la mise en œuvre du changement, il conviendra de mener un contrôle d'efficacité, le but étant de s'assurer du maintien de l'état validé du système.

i. Phase 1 : intégration de Catsweb au niveau de l'exploitant

Suite à la validation de cette phase 1, Catsweb a pu être utilisé au sein de l'AQSC. Une période d'utilisation en routine a démarré en octobre 2020 afin de faire vivre le système et de l'évaluer en conditions réelles. Cela a également permis de déceler les paramètres à améliorer ou à modifier qui n'avaient pas été détectés lors de la phase de test dans un environnement de « développement ».

L'opérateur du service AQ Supply Chain reçoit toujours le PQCRF provenant de la filiale. Cependant, après avoir vérifié la présence des informations, au lieu de compléter le fichier Excel, l'opérateur enregistre le formulaire PQCRF directement dans Catsweb. Ce système informatisé permet à son utilisateur d'intégrer des éléments de preuves comme des échanges d'e-mails, des photographies et autres pièces jointes utiles.

À la fin de l'enregistrement du PQCRF informatisé, l'opérateur valide la saisie, ce qui entraîne immédiatement l'envoi de la réclamation au site de fabrication sélectionné. Le site d'investigation reçoit toutes les informations préalablement enregistrées dans le formulaire PQCRF via un e-mail « pop-up », lesquelles informations seront transposées dans son formulaire interne COMPLAINT. Une fois l'investigation finalisée et disponible, un e-mail « pop-up » avertira le site exploitant de la disponibilité du rapport.

Cette phase 1 a permis d'optimiser différentes étapes chronophages de la gestion du processus des réclamations (Fig.8) :

- La gestion des données au sein du fichier Excel (enregistrement des différentes données), qui a complètement disparu car les informations sont archivées au sein de Catsweb dans le dossier composé du formulaire « PQRCF » et du formulaire « COMPLAINT ». Chaque réclamation donne lieu à binôme de formulaires « PQCRF-Complaint ».
- La réduction du nombre d'e-mails. Toutes les informations importantes sont archivées comme pièces jointes dans le système informatisé. Seules les questions se font encore par e-mail interposés.

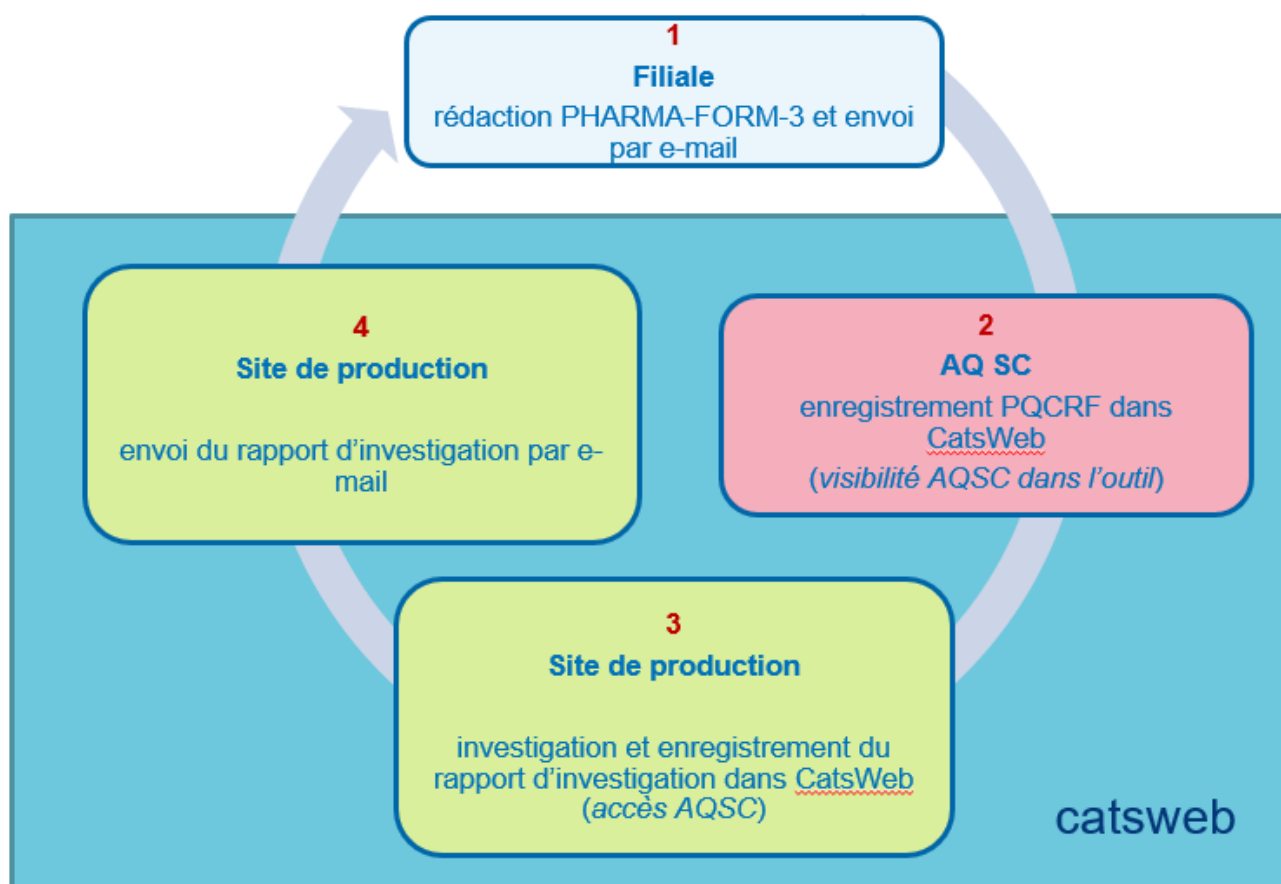


Figure 18 - Utilisation de Catsweb après implémentation de la phase 1

Dans le schéma ci-dessus (Fig. 8), le rectangle bleu schématise l'utilisation du système informatisé Catsweb. À la fin de cette phase 1, la gestion du processus des réclamations qualité ne compte plus que 4 grandes étapes, dont 3 se faisant au sein du système informatisé Catsweb.

ii. Phase 2 : intégration de Catsweb au niveau des filiales

En novembre 2021, le projet Catsweb reprend son évolution en améliorant et optimisant à nouveau le processus de gestion des réclamations qualité. L'objectif de cette phase est d'englober toute la gestion de ce processus dans le système informatisé Catsweb.

Avec cette deuxième phase, les filiales deviennent actrices de l'enregistrement des PQCRF directement dans Catsweb. L'AQ Supply Chain n'a plus à remplir le formulaire PQCRF sur Catsweb car cela est réalisé directement par la filiale. L'AQSC reçoit donc les mêmes informations que le site de production concerné par la réclamation.

L'implémentation de Catsweb au niveau des filiales requiert un nouveau processus de validation. Cela implique donc une nouvelle phase de validation, une nouvelle phase opérationnelle mais également un nouveau change contrôle. Le système informatisé pouvant être amené à subir de nouvelles évolutions, que ce soit pour des raisons de contraintes techniques ou réglementaires, ou pour s'adapter aux besoins des utilisateurs, toute modification doit être tracée et enregistrée. Ces événements devront être évalués tout le long

du cycle de vie du système afin de gérer la traçabilité des modifications apportées et les différents acteurs impactés par le changement.

Le but de cette phase 2 est d'englober tout le process de gestion des réclamations qualité du laboratoire dans le système informatisé Catsweb (Fig.9).

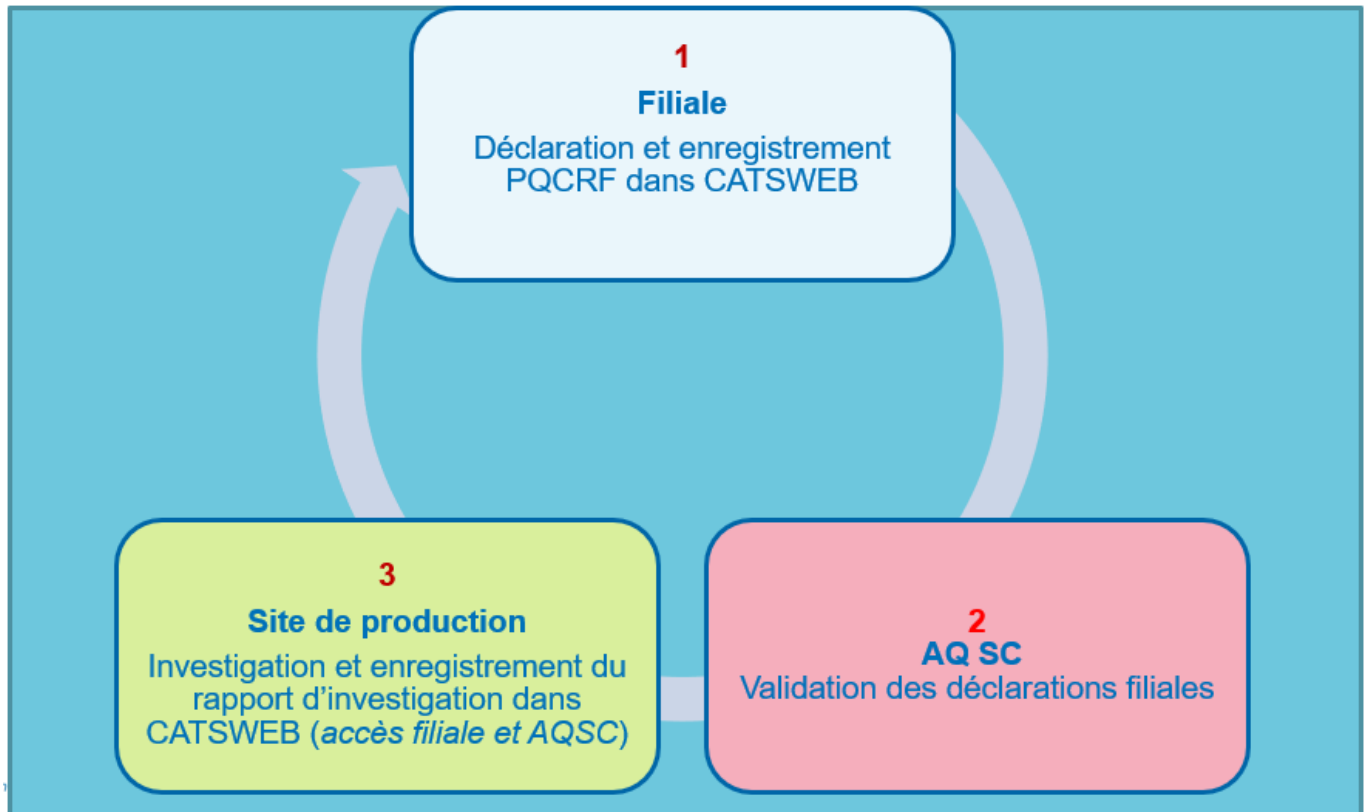


Figure 19 - Utilisation de Catsweb après l'implémentation de la Phase 2

Comme le montre le schéma ci-dessus, les trois acteurs de la chaîne de gestion des réclamations qualité (les Filiales, le service AQSC du site exploitant, les Sites de fabrication du laboratoire) travaillent dans l'univers de Catsweb.

De la prise d'informations relatives à une réclamation qualité auprès d'un plaignant jusqu'à la restitution de la réponse à cette réclamation, tout est géré au sein de ce SI. Cela réduit donc encore les étapes d'envoi d'e-mails ou de manipulations superflues dans un but d'optimisation de l'activité.

Le rôle de l'AQSC se voit également un peu transformé car les membres de l'AQSC n'ont plus qu'un rôle de « gatekeeper », propre à la France de par le statut du site exploitant, qui doit exercer la « responsabilité pharmaceutique ». L'AQSC doit donc s'assurer que le formulaire PQCRF a bien été complété au sein de Catsweb par la filiale et que l'investigation a bien été faite selon les 5M des BPF.

Cette deuxième phase a été testée dans 6 pays tests en prévision d'une extension de l'utilisation de Catsweb à toutes les filiales du laboratoire.

iii. Conclusion

Comme noté précédemment, cette évolution du processus de gestion des réclamations qualité permet d'accroître l'efficacité du service AQ Supply Chain, qui doit répondre à des réglementations strictes et des besoins toujours plus challengeant, mais également l'efficacité des différents acteurs du processus, car ce projet a induit une transformation des pratiques.

L'enregistrement des réclamations au sein de cet outil Catsweb permet la génération de manière automatique d'indicateurs qualité permettant ainsi de définir de nouveaux axes d'amélioration continue. Il est par exemple possible de générer :

- Un Top 5 des pays générant le plus de réclamations qualité sur un an
- Un Top 3 des types de défauts les plus remontés sur un an
- Une répartition en pourcentage des types de défauts qualité rencontré pendant le mois
- Une comparaison du nombre de cas par mois sur deux années.

De nombreuses possibilités sont offertes, au travers de l'utilisation de l'outil informatisé Catsweb, au gestionnaire du processus de gestion des réclamations qualité.

Bibliographie:

1. LES ESSENTIELS DE LA SECTION B. [cité 8 janv. 2024] ; Disponible sur :
file:///C:/Users/lepag/Downloads/43911%20-%20SECTION%20B%20vs%20Oct%202017%20(web)%20(1).pdf
2. Fiche métier – Pharmacien responsable | AFCROS [Internet]. 2020 [cité 8 janv. 2024]. Disponible sur : <https://www.afcros.com/fiche-metier-pharmacien-responsable/>
3. Rôle et fonctions du Pharmacien Responsable en France [Internet]. [cité 8 janv. 2024]. Disponible sur : <https://fr.axeregel.com/blog/9/role-et-fonctions-du-pharmacien-responsable-en-france>
4. Chapitre II : Publicité. (Articles L5122-1 à L5122-16) - Légifrance [Internet]. [cité 10 sept. 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006171367/
5. ISO 9000:2015(fr), Systèmes de management de la qualité - Principes essentiels et vocabulaire [Internet]. [cité 10 sept. 2023]. Disponible sur : <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9000:ed-4:v2:fr:term:3.4.1>
6. Article L5121-12 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 10 sept. 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000046812649
7. Article L5121-13 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 10 sept. 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025104784
8. Article R5124-3 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 10 sept. 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033857003
9. Cuofano G. FourWeekMBA. 2023 [cité 10 sept. 2023]. Commerce de détail vs commerce de gros : Comparaison des modèles commerciaux. Disponible sur : <https://fourweekmba.com/fr/vente-au-d%C3%A9tail-vs-vente-en-gros/>
10. Loi du 11 septembre 1941 RELATIVE A L'EXERCICE DE LA MEDECINE [Internet]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000315285/>
11. Décret n°68-499 du 24 mai 1968 PUBLICITE CONCERNANT LES MEDICAMENTS ET LES ETABLISSEMENTS PHARMACEUTIQUES.NOUVELLE REDACTION DES ART. R5047, 5047-BIS, R5048-BIS, R5050 A R5053 RELATIFS A LA PUBLICITE, DELIVRANCE DU

- VISA - Légifrance [Internet]. [cité 10 sept. 2023]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000868839>
12. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain [Internet]. OJ L nov 6, 2001. Disponible sur : <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj/fra>
 13. ANSM [Internet]. [cité 10 sept. 2023]. Le contrôle de la publicité des médicaments. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/page/le-controle-de-la-publicite-des-medicaments>
 14. Publicité pour les médicaments : les règles [Internet]. [cité 10 sept. 2023]. Disponible sur : <https://www.leem.org/publicite-pour-les-medicaments-les-regles>
 15. Description de la régulation de la promotion des produits de santé - 2013. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-04/description_de_la_regulation_de_la_promotion_des_produits_de_sante_-_2013.pdf
 16. Fillion M. La responsabilité du pharmacien responsable au sein de l'entreprise pharmaceutique : état des lieux en 2013 et impact des évolutions réglementaires. 2013 ; Disponible sur : <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732643/document>
 17. Article L5121-22 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 10 sept. 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025086407
 18. ANSM [Internet]. [cité 10 sept. 2023]. Bonnes pratiques de pharmacovigilance. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance>
 19. Article R5121-151 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 10 sept. 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000026596747/
 20. Article R5124-2 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 10 sept. 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043761806
 21. ANSM [Internet]. [cité 10 sept. 2023]. Bonnes pratiques de distribution en gros. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-distribution-en-gros>
 22. Directive 2011/62/UE du Parlement européen et du Conseil du 8 juin 2011 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés. Texte

- présentant de l'intérêt pour l'EEE. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32011L0062>
23. 14:00-17:00. ISO. 2021 [cité 10 sept. 2023]. ISO 9001:2015. Disponible sur : <https://www.iso.org/fr/standard/62085.html>
 24. EUR-Lex - I14527 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cité 10 sept. 2023]. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/FR/legal-content/summary/european-union-directives.html>
 25. EUR-Lex - I14522 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cité 10 sept. 2023]. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/FR/legal-content/summary/european-union-regulations.html>
 26. Lignes directrices du 19 mars 2015 concernant les principes de bonnes pratiques de distribution des substances actives des médicaments à usage humain. Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE. Disponible sur : [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52015XC0321\(01\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52015XC0321(01))
 27. Article R5124-55 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 13 sept. 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000018087977/2012-04-30
 28. EMA. European Medicines Agency. 2018 [cité 13 sept. 2023]. Quality defects and recalls. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/compliance/quality-defects-recalls>
 29. EMA. European Medicines Agency. 2018 [cité 10 sept. 2023]. Reporting a quality defect to EMA. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/compliance/quality-defects-recalls/reporting-quality-defect-ema>
 30. ANSM [Internet]. [cité 13 sept. 2023]. Signaler un défaut qualité sur un médicament. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/signaler-un-defaut-qualite-sur-un-medicament>
 31. Accueil - Portail de signalement des événements sanitaires indésirables [Internet]. [cité 13 sept. 2023]. Disponible sur : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>
 32. EMA. European Medicines Agency. 2018 [cité 13 sept. 2023]. Contacts at the European Medicines Agency. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/contacts-european-medicines-agency>
 33. Annexe 11 des BPF. 2018.
 34. Bonnes pratiques de Fabrication. 2019.
 35. Annexe 15 des BPF. 2019.

36. Guidance for Industry - Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures — Scope and Application.
37. La validation des SI.524fe271.pdf [Internet]. [cité 13 sept. 2023]. Disponible sur : <https://www.oralogsoft.com/static/La%20validation%20des%20SI.524fe271.pdf>
38. Qualification QI-QO-QP - MC2 [Internet]. 2019 [cité 13 sept. 2023]. Disponible sur : <https://mc2lab.fr/nos-solutions-materiel/qualification-qi-qo-qp/>

Annexe 1 :

Date d'exp.	Annee	Pays	Marque locale	Produit	Produit nat	Type de réclamation	Cde ref	Nature réclamation	Objet réclamation	Détail réclamation	Ré	Critère	Efficacité	Transmissi	Suspension Sol	N°-int	Révis	Site de libération	À destination		
02/04/2020	2020	AUSTRALIA	INDOSYL HOMO B	COVERSYL B	COVERSYL	Medicale	0.2.1	Défaut Qualité Packaging	Déclat	Manque	1	2	3	Hon	Hon	Hon	007280	1	GIDY	loi-quill@unplaisa@univ-tours.fr	
02/04/2020	2020	GERMANY	PRETERAX H2,5/8,125	PRETERAX 2,5/8,125	PRETERAX	Medicale	0.2.23	Défaut Qualité Packaging	Dispositif d'insétabilité (paillille)	déclat	1	3	Hon	Hon	Hon	Hon	289924	2	ARKLOW	SIL_Complaisa@univ-tours.fr	
02/04/2020	2020	PORTUGAL	HUPHORA			Medicale	0.28.35	Défaut Qualité Sérialisation	Déclat	alut KO dans le sérial	1	15	Hon	Hon	Hon	Hon	002336	1	MATRIX		
02/04/2020	2020	PORTUGAL	DAPLON 500	DAPLON 500	DAPLON	Medicale	0.1.4	Défaut Qualité Produit	Produit	lailler ou former une saumure	1	3	Hon	Hon	Hon	Hon	007255	1	MADRID	univ-tours@univ-tours.fr	
02/04/2020	2020	IRELAND	COVERDINE S/4,25/5	TRIPLEXAM S/4,25/5	TRIPLEXAM	Locale	0.2.1	Défaut Qualité Packaging	Dispositif d'insétabilité (paillille)	manque	1	3	Hon	Hon	Hon	Hon	239365	2	ARKLOW	SIL_Complaisa@univ-tours.fr	
02/04/2020	2020	TURKEY	COVERSYL PLUS 4/4,25	COVERSYL 4/4,25	COVERSYL	Medicale	0.28.37	Défaut Qualité Sérialisation	Déclat	non lisible par le sérial	1	15	Hon	Hon	Hon	Hon	289945	1	MATRIX		
02/04/2020	2020	FRANCE	HUPHORA	HUPHORA	HUPHORA	Locale	0.1.1	Défaut Qualité Produit	Produit	manque	1	1	2	Hon	Hon	Hon	003558	1	GIDY	loi-quill@unplaisa@univ-tours.fr	
02/04/2020	2020	BRAZIL	ACERTIL 10	COVERSYL 10	COVERSYL	Locale	0.22.2	Défaut Qualité Packaging	Dispositif d'insétabilité (paillille)	redondant	1	2	3	Hon	Hon	Hon	314264	1	JACARAPAGUA		
02/04/2020	2020	BRAZIL	DAPLON 500	DAPLON 500	DAPLON	Locale	0.1.4	Défaut Qualité Produit	Produit	lailler	1	3	2	Hon	Hon	Hon	314265	2	JACARAPAGUA		
02/04/2020	2020	TURKEY	VALDOXAN 25	VALDOXAN 25	VALDOXAN	Locale	0.1.1	Défaut Qualité Produit	Produit	manque	1	4	3	Hon	Hon	Hon	19X794	1	SOUS-TRAITANT		
02/04/2020	2020	ROMANIA	PRESTARIUM 10	COVERSYL 10	COVERSYL	Medicale	0.2.23	Défaut Qualité Packaging	Dispositif d'insétabilité (paillille)	déclat	1	3	Hon	Oui	Hon	Hon	239365	3	ARKLOW	SIL_Complaisa@univ-tours.fr	
02/04/2020	2020	BELGIUM	UMDIAMICRON 60	DIAMICRON 60	DIAMICRON	Medicale	0.1.1	Défaut Qualité Produit	Produit	manque	1	5	3	Hon	Hon	Hon	EU1983	3	FAVLEUR		
02/04/2020	2020	CZECH REPUBLIC	DETRALEX 500	DAPLON 500	DAPLON	Medicale	0.24.54	Défaut Qualité Packaging	Dispositif d'insétabilité (paillille)	déclat	1	3	3	Hon	Hon	Hon	074158	2	GIDY	loi-quill@unplaisa@univ-tours.fr	
02/04/2020	2020	GREECE	FLUDEX 4,5	FLUDEX 4,5	FLUDEX	Medicale	0.1.2	Défaut Qualité Packaging	Déclat	redondant	1	15	3	Hon	Hon	Hon	239365	1	ARKLOW	SIL_Complaisa@univ-tours.fr	
02/04/2020	2020	GREECE	PROCORALAN	PROCORALAN	PROCORALAN	Medicale	0.1.2	Défaut Qualité Packaging	Déclat	redondant	1	5	3	Hon	Hon	Hon	239365	1	ARKLOW	SIL_Complaisa@univ-tours.fr	
02/04/2020	2020	BULGARIA	PREDUCTAL MR 35	VASTAREL 35	VASTAREL	Medicale	0.1.66	Défaut Qualité Produit	Produit	Coulamineux versifié	1	2	Hon	Hon	Oui	Hon	275047	1	ARKLOW	SIL_Complaisa@univ-tours.fr	
02/04/2020	2020	VIETNAM	PROCORALAN	PROCORALAN	PROCORALAN	Medicale	0.1.19	Défaut Qualité Packaging	Déclat	lailler ou former une saumure	1	2	3	Hon	Hon	Hon	075025	2	GIDY	loi-quill@unplaisa@univ-tours.fr	
02/04/2020	2020	FRANCE	DIPRETERAX 10/2,5	PRETERAX 10/2,5	PRETERAX	Locale	0.1.24	Défaut Qualité Packaging	Déclat	non lisible par le sérial	1	3	Hon	Hon	Hon	Hon	289945	1	ARKLOW	SIL_Complaisa@univ-tours.fr	
02/04/2020	2020	CZECH REPUBLIC	DETRALEX 500	DAPLON 500	DAPLON	Medicale	0.24.55	Défaut Qualité Packaging	Dispositif d'insétabilité (paillille)	jaillir ou former	1	15	3	Hon	Hon	Hon	075112	2	GIDY	loi-quill@unplaisa@univ-tours.fr	
02/04/2020	2020	POLAND	COPIREXAM 5/5	COVERAM 5/5	COVERAM	Locale	0.1.1	Défaut Qualité Produit	Produit	manque	1	5	3	Hon	Hon	Hon	335091	1	ANPHARM	univ-tours@univ-tours.fr	
02/04/2020	2020	PORTUGAL	DIAMICRON 100	DIAMICRON 60	DIAMICRON	Medicale	0.28.35	Défaut Qualité Sérialisation	Déclat	alut KO dans le sérial	1	2	15	Hon	Hon	Hon	239365	1	MATRIX		
02/04/2020	2020	FINLAND	EUVASCOR 10/5	EUVASCOR 10/5	EUVASCOR	Medicale	0.28.50	Défaut Qualité Sérialisation	Déclat	pas de SH/GTH dans la barre de données	1	15	Hon	Hon	Hon	Hon	075025	1	MATRIX		
02/04/2020	2020	ROMANIA	PRESTARIUM 10	COVERSYL 10	COVERSYL	Medicale	0.2.23	Défaut Qualité Packaging	Déclat	alut	1	2	3	Hon	Oui	Hon	239365	3	ARKLOW	SIL_Complaisa@univ-tours.fr	
02/04/2020	2020	POLAND	TRIPLEXAM S/4,25/10	TRIPLEXAM S/4,25/10	TRIPLEXAM	Medicale	0.28.50	Défaut Qualité Sérialisation	Déclat	pas de SH/GTH dans la barre de données	1	15	Hon	Hon	Hon	Hon	339787	1	MATRIX		
02/04/2020	2020	BRAZIL	VALDOXAN 25	VALDOXAN 25	VALDOXAN	Locale	0.1.65	Défaut Qualité Produit	Produit	Manque d'efficacité	1	2	2	Oui	Oui	Hon	314265	1	JACARAPAGUA		
02/04/2020	2020	BRAZIL	ACERTIL 10/10	VINCORAM 10/10	VINCORAM	Locale	0.1.1	Défaut Qualité Produit	Produit	manque	1	3	Hon	Hon	Hon	Hon	275197	1	ARKLOW	SIL_Complaisa@univ-tours.fr	
02/04/2020	2020	ITALY	DIAMICRON 60	DIAMICRON 60	DIAMICRON	Medicale	0.1.19	Défaut Qualité Packaging	Dispositif d'insétabilité (paillille)	non lisible	1	3	Hon	Hon	Hon	Hon	289945	1	ARKLOW	SIL_Complaisa@univ-tours.fr	
02/04/2020	2020	TURKEY	COVERAM 5/5	COVERAM 5/5	COVERAM	Locale	0.28.50	Défaut Qualité Sérialisation	Déclat	pas de SH/GTH dans la barre de données	1	2	15	Hon	Hon	Hon	197810005	1	MATRIX		
02/04/2020	2020	GREECE	FLUDEX 4,5	FLUDEX 4,5	FLUDEX	Medicale	0.2.1	Défaut Qualité Packaging	Déclat	Manque	1	2	3	Hon	Hon	Hon	289365	1	ARKLOW	SIL_Complaisa@univ-tours.fr	
02/04/2020	2020	GREECE	PROCORALAN	PROCORALAN	PROCORALAN	Medicale	0.2.1	Défaut Qualité Packaging	Déclat	Manque	1	3	Hon	Hon	Hon	Hon	289365	1	ARKLOW	SIL_Complaisa@univ-tours.fr	
02/04/2020	2020	POLAND	PREDUCTAL MR 35	VASTAREL 35	VASTAREL	Locale	0.24.55	Défaut Qualité Packaging	Dispositif d'insétabilité (paillille)	jaillir ou former	1	15	3	Hon	Hon	Hon	339787	1	ANPHARM	univ-tours@univ-tours.fr	
02/04/2020	2020	POLAND	PRESTARIUM 5	COVERSYL 5	COVERSYL	Locale	0.2.1	Défaut Qualité Packaging	Dispositif d'insétabilité (paillille)	manque	1	1	2	Hon	Hon	Hon	335400	2	ANPHARM	univ-tours@univ-tours.fr	
02/04/2020	2020	POLAND	PRESTARIUM 5	COVERSYL 5	COVERSYL	Locale	0.1.2	Défaut Qualité Produit	Produit	redondant	1	15	3	Hon	Hon	Hon	335400	2	ANPHARM	univ-tours@univ-tours.fr	
02/04/2020	2020	ROMANIA	PREDUCTAL MR 35	VASTAREL 35	VASTAREL	Medicale	0.28.50	Défaut Qualité Sérialisation	Déclat	pas de SH/GTH dans la barre de données	1	2	3	Hon	Oui	Hon	006419	2	GIDY	loi-quill@unplaisa@univ-tours.fr	
02/04/2020	2020	RUSSIA	PRESTARE 5/5	COVERAM 5/5	COVERAM	Locale	0.1.65	Défaut Qualité Produit	Produit	Manque d'efficacité	1	3	Oui	Oui	Oui	Hon	458419	1	BN/A		
02/04/2020	2020	TURKEY	COVERAM 5/5	COVERAM 5/5	COVERAM	Locale	0.28.50	Défaut Qualité Sérialisation	Déclat	pas de SH/GTH dans la barre de données	1	2	15	Hon	Hon	Hon	197810007	1	MATRIX		
02/04/2020	2020	RUSSIA	TRIPLEXAM S/2,5/10	TRIPLEXAM S/2,5/10	TRIPLEXAM	Medicale	0.1.1	Défaut Qualité Sérialisation	Déclat	manque	1	3	Hon	Hon	Hon	Hon	335400	1	ANPHARM	univ-tours@univ-tours.fr	
02/04/2020	2020	CHINA	TRIVASTAL 50	TRIVASTAL 50	TRIVASTAL	Medicale	0.1.19	Défaut Qualité Packaging	Déclat	lailler ou former une saumure	1	2	3	Hon	Hon	Hon	006419	1	GIDY	loi-quill@unplaisa@univ-tours.fr	
02/04/2020	2020	MALAYSIA	DIAMICRON MR 60	DIAMICRON 60	DIAMICRON	Medicale	0.1.2	Défaut Qualité Produit	Produit	redondant	1	3	3	Hon	Hon	Hon	006419	1	GIDY	loi-quill@unplaisa@univ-tours.fr	
02/04/2020	2020	BELGIUM	UMDIAMICRON 60	DIAMICRON 60	DIAMICRON	Medicale	0.2.67	Défaut Qualité Packaging	Déclat	Dispositif mal positionné	1	2	Hon	Hon	Hon	Hon	xx1983	3	FAVLEUR		
02/04/2020	2020	INDONESIA	ARCALION 200	ARCALION 200	ARCALION	Medicale	0.1.24	Défaut Qualité Produit	Produit	non lisible par le sérial	1	3	3	Hon	Hon	Hon	Hon	047220	1	FAVLEUR	
02/04/2020	2020	IRELAND	COVERDINE S/4,25/5	TRIPLEXAM S/4,25/5	TRIPLEXAM	Locale	0.24.55	Défaut Qualité Packaging	Dispositif d'insétabilité (paillille)	non lisible par le sérial	1	3	Hon	Hon	Hon	Hon	239365	2	ARKLOW	SIL_Complaisa@univ-tours.fr	
02/04/2020	2020	CZECH REPUBLIC	DETRALEX 500	DAPLON 500	DAPLON	Medicale	0.24.55	Défaut Qualité Packaging	Dispositif d'insétabilité (paillille)	jaillir ou former	1	15	3	Hon	Hon	Hon	075112	2	GIDY	loi-quill@unplaisa@univ-tours.fr	
02/04/2020	2020	FRANCE	COVERSYL 5	COVERSYL 5	COVERSYL	Locale	0.2.27	Défaut Qualité Packaging	Dispositif d'insétabilité (paillille)	alut	1	2	2	Hon	Hon	Hon	284587	1	ARKLOW	SIL_Complaisa@univ-tours.fr	
02/04/2020	2020	MALTA	ARCALION 200			Medicale	0.24.1	Défaut Qualité Packaging	Dispositif d'insétabilité (paillille)	Manque	1	3	Hon	Hon	Hon	Hon	075112	1	GIDY	loi-quill@unplaisa@univ-tours.fr	
02/04/2020	2020	BELGIUM	OHIVYDE 5			Medicale	0.1.25	Défaut Qualité Produit	Produit	effluve indésirable	1	15	2	Oui	Oui	Hon	UNKNOWN	37	FAVLEUR		
02/04/2020	2020	UKRAINE	DIAPETON MR 60	DIAMICRON 60	DIAMICRON	Medicale	0.1.2	Défaut Qualité Packaging	Déclat	redondant	1	15	3	Hon	Hon	Hon	Hon	075112	1	GIDY	loi-quill@unplaisa@univ-tours.fr
02/04/2020	2020	UKRAINE	PRESTILOL S/10	COVERSYL S/10	COVERSYL	Medicale	0.1.2	Défaut Qualité Packaging	Déclat	redondant	1	3	Hon	Hon	Hon	Hon	Hon	075112	1	GIDY	loi-quill@unplaisa@univ-tours.fr
02/04/2020	2020	RUSSIA	TRIPLEXAM S/4,25/5			Locale	0.1.66	Défaut Qualité Produit	Produit	Coulamineux versifié	1	15	3	Hon	Hon	Hon	Hon	048419	1	GIDY	loi-quill@unplaisa@univ-tours.fr

Annexe 1 - Tableau de suivi des réclamations au format Excel

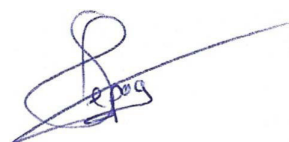
ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Sébastien LE PAGE

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   tudiant : 21300164

N  Thèse : ...35 ...

Nom et Prénom : Sébastien Le Page

Sujet : L'amélioration continue du processus de gestion des réclamations
qualité grâce à l'utilisation d'un système informatisé
.....
.....

Tours, le :

Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)

Roza CHKHI CHEMALI



Jackie VERGOTE


Vu et Transmis :
Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



NOM, PRÉNOM de l'étudiant LE PAGE, SEBASTIEN

N° 35

TITRE DE LA THÈSE

L'amélioration continue du processus de gestion des réclamations qualité grâce à l'utilisation d'un système informatisé

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Au fil des années, la réglementation qui pèse sur les industries pharmaceutiques est devenue de plus en plus stricte.....
Face à cela, les laboratoires ont dû s'adapter et faire évoluer leurs processus afin qu'ils deviennent de plus en plus.....
robustes pour répondre à ces contraintes réglementaires.....

Au sein de cette thèse, nous aborderons l'évolution du processus de gestion des réclamations qualité, passant.....
d'une pratique sous Excel à une utilisation sous un système informatisé.....

Nous poserons dans un premier temps le cadre réglementaire, puis, dans un second temps, nous verrons les.....
enjeux de la digitalisation des données et de la qualification du système informatisé, afin de finir en présentant les.....
changements apportés à cette gestion des réclamations.....

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

Réclamation qualité, Amélioration continue, Digitalisation.....

JURY

PRÉSIDENT : Laurence DOUZIECH-EYROLLES - Pharmacien - Maître de conférence - HDR - Université de Tours UFR Pharmacie

MEMBRES :

Jackie VERGOTE - Pharmacien - Maître de conférence - Université de Tours UFR Pharmacie.....

Roza CHIKHI - Pharmacien en laboratoire pharmaceutique - Responsable Validation Distribution chez IPSEN - Paris.....

Hubert TAUPE - Pharmacien en laboratoire pharmaceutique - Pharmacien Responsable Demogen - Lyon.....

Géraud PAPON - Pharmacien - Dirigeant de SH Consulting - Parçay-Meslay.....

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE 28 juin 2024 Faculté de Pharmacie (Tours).....