

UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 1995



THESE N° 24

QUALITE, DOSSIER MAITRE ET  
*PRE-APPROVAL INSPECTION*  
DANS UNE UNITE DE PRODUCTION

THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le : 21 Juin 1995

PAR

. Agnès GOURRIN  
. Née le 10 Juillet 1970 à Périgueux

EXAMINATEURS DE LA THESE

Madame le Professeur D.CHULIA..... - Président  
Monsieur JP. BASLY ..... - Juge  
Madame I.RACOUCHOT ..... - Juge

A mon Président de Thèse

**Madame D. CHULIA**

Professeur de Pharmacie Galénique à la faculté de Limoges.

Vous m'avez honoré de vos conseils et avez accepté la présidence du jury de cette thèse.

Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mon Directeur de Thèse

**Madame I. RACOUCHOT**

Pharmacien Assurance Qualité

Vous m'avez orienté dans l'élaboration de cette thèse.

La qualité de vos suggestions et de vos conseils ainsi que la disponibilité que vous avez montré à mon égard au cours de l'élaboration de ce travail m'ont apporté une aide précieuse, je vous en remercie vivement.

Veillez considérer cette thèse comme témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

**A monsieur JP. BASLY**

pour m'avoir fait l'honneur de siéger à ce jury et d'y apporter sa compétence.

**A monsieur M. FOREST**

pour m'avoir proposé ce travail et aidé de ses conseils et réflexions.

A tous ceux et celles qui ont connu ce travail,  
y ont participé dès son début et en ont supporté les inconvénients et plus particulièrement à **Isabelle LOGNON**.

Je dédie cette thèse  
à mes parents  
à toute ma famille.

**UNIVERSITE DE LIMOGES**  
**FACULTE DE PHARMACIE**

---

<b><u>DOYEN DE LA FACULTE:</u></b>	Monsieur le Professeur RABY Claude
<b><u>ASSESEURS:</u></b>	Monsieur le Professeur GHESTEM Axel Monsieur DREYFUSS Gilles – Maître de Conférences
<b><u>PROFESSEURS:</u></b>	
BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE
BERNARD Michel	PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE
BOSGIRAUD Claudine	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE PARASITOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
LEFORT DES YLOUSES Daniel	PHARMACIE GALENIQUE
MOESCH Christian	HYGIENE
OUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE
PENICAUT Bernard	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
RABY Claude	PHARMACIE CHIMIQUE ET CHIMIE ORGANIQUE

**SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE – CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS**

POMMARET Maryse



# PLAN

## INTRODUCTION

### **I. LE MEDICAMENT**

#### **I.1 MISE AU POINT ET DEVELOPPEMENT D'UN MEDICAMENT**

I.1.1 Découverte

I.1.2 Période pré-clinique

I.1.3 Période clinique

#### **I.2 DEFINITION ET CONSEQUENCES**

#### **I.3 CONTRAINTES LEGISLATIVES**

I.3.1 Contexte réglementaire en France pour l'industrie pharmaceutique

I.3.1.1 Concernant la distribution du médicament

I.3.1.2 Au niveau de l'entreprise pharmaceutique

I.3.2 Contexte réglementaire international

### **II LA QUALITE**

#### **II.1 DEFINITION**

#### **II.2 MEDICAMENT ET QUALITE**

#### **II.3 L'ASSURANCE DE LA QUALITE**

II.3.1 Définition

II.3.2 Principes fondamentaux

II.3.3 Objectifs et justifications

II.3.4 Documents inhérents à l'Assurance Qualité

II.3.4.1 Etat des lieux

II.3.4.2 *Drug Master File, Product Master File*

II.3.4.3 Cahiers des Charges

II.3.4.4 Procédures

II.3.4.5 Spécifications, instructions de fabrication  
et de conditionnement

II.3.4.6 Dossier de lot

### **III APPLICATION DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION (B.P.F.)**

#### **DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE**

##### **III.1 OBJECTIFS**

##### **III.2 EXIGENCES DES B.P.F.**

- III.2.1 Le milieu
- III.2.2 Le matériel
- III.2.3 Les matières
- III.2.4 Les méthodes
- III.2.5 La main d'oeuvre
- III.2.6 Les documents

### **IV LA PRE-APPROVAL INSPECTION**

#### **IV.1 LES DIFFERENTES ETAPES DE L'AGREMENTATION F.D.A.**

#### **IV.2 LES G.M.P., BASE DE L'AGREMENTATION F.D.A.**

- IV.2.1 Bref historique
- IV.2.2 G.M.P. / B.P.F

#### **IV.3 L'INSPECTION F.D.A.**

- IV.3.1 Préparation d'une *pre-approval inspection*
  - IV.3.1.1 Planning à long terme
  - IV.3.1.2 Planning à court terme
  - IV.3.1.3 Equipe d'accompagnement
- IV.3.2 Les points clés d'une *pre-approval inspection*
  - IV.3.2.1 La documentation
  - IV.3.2.2 L'environnement
- IV.3.3 Déroulement de l'inspection
- IV.3.4 Conclusion de la *pre-approval inspection* : *wrap-up meeting*
- IV.3.5 Echecs et *pre-approval-inspection*

**V DOSSIER MAITRE****V.1 DEFINITION****V.2 OBJECTIFS****V.3 UTILITE DU DOSSIER MAITRE**

V.3.1 Développement galénique et Transposition Analytique

V.3.2 Production, Conditionnement et Contrôle de la Qualité

V.3.3 Affaires Règlementaires

V.3.4 Assurance de la Qualité

**V.4 REDACTION ET COMPOSITION DU DOSSIER MAITRE****V.5 ARCHITECTURE DU DOCUMENT****V.6 GESTION DU DOSSIER MAITRE****CONCLUSION****BIBLIOGRAPHIE****ANNEXES**

## INTRODUCTION

---

L'industrie pharmaceutique est un secteur de pointe, en perpétuelle évolution, à la recherche de molécules, modèles et techniques innovantes.

Dès lors, l'extension et la survie des établissements pharmaceutiques résident dans leurs capacités à développer de nouvelles entités chimiques ou biologiques et / ou à fabriquer des médicaments sûrs et efficaces, de Qualité définie dans leur dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché.

La Qualité a pris ainsi, en quelques décennies, une place prépondérante dans toute entreprise pharmaceutique dont la priorité reste la sécurité du patient.

Ce mouvement Qualité se manifeste notamment au travers des multiples recommandations, normes et directives qui émanent des Autorités Sanitaires des différents pays concernés.

Aussi, le médicament cristallise-t-il autour de lui une législation particulière qui doit être connue, prise en compte et appliquée par les laboratoires pharmaceutiques dans leur volonté de se positionner sur les marchés nationaux et internationaux.

Cet enjeu amène les entreprises du médicament à s'organiser et à travailler à l'obtention et au maintien d'un niveau de Qualité suffisant pour recevoir les accréditations et certifications délivrées par les autorités compétentes (Agence du Médicament, Food and Drug Administration...) et nécessaire à l'accès à de tels marchés. Ainsi, pour délivrer des médicaments sur le sol américain, les laboratoires candidats doivent - ils franchir une suite d'étapes obligées et rigoureuses dont la dernière concerne tous les acteurs de l'entreprise : la *pre - approval inspection*.

C'est dans cette perspective qu'un Dossier Maître regroupant toute la documentation concernant le process de fabrication de la spécialité appelée à être accréditée peut être réalisé.

Ce travail est articulé autour de cinq parties :

- un rappel concernant le médicament, de sa naissance à sa mise sur le marché, en tenant compte de la législation française et internationale susceptible d'influencer cette démarche,
- une partie définissant la Qualité, son application et sa gestion dans les établissements pharmaceutiques,
- une troisième partie concernant l'impact des Bonnes Pratiques de Fabrication dans une industrie pharmaceutique et leur mise en oeuvre,
- un chapitre consacré à la préparation, à la conduite et à la conclusion de la *pre - approval inspection*, au travers de la démarche de la Food and Drug Administration (F.D.A.) et en tenant compte des enjeux inhérents à l'obtention de l'agrément,
- enfin une partie de présentation du Dossier Maître quant à son intérêt pour les différents services d'une entreprise pharmaceutique, sa constitution et sa composition.

# **I. LE MEDICAMENT**

---

## **I.1 MISE AU POINT ET DEVELOPPEMENT D'UN MEDICAMENT**

I.1.1 Découverte

I.1.2 Période pré-clinique

I.1.3 Période clinique

## **I.2 DEFINITION ET CONSEQUENCES**

## **I.3 CONTRAINTES LEGISLATIVES**

I.3.1 Contexte réglementaire en France pour l'industrie pharmaceutique

I.3.1.1 Concernant la distribution du médicament

I.3.1.2 Au niveau de l'entreprise pharmaceutique

I.3.2 Contexte réglementaire international

## I LE MÉDICAMENT

Le médicament, avec les sulfamides, a révolutionné la médecine; avec les vaccins, il a quasiment supprimé la mortalité infantile dans les pays industrialisés. Par rapport au début du siècle, l'espérance de vie ne cesse de s'allonger et de nombreuses maladies ont été éradiquées.(7)

Le médicament est le reflet de l'état d'une société et l'objet d'attentions multiples de la part des autorités compétentes, d'un point de vue scientifique, éthique et réglementaire.

Pour les malades en puissance que nous sommes, il est synonyme d'espoir et d'échappatoire à la souffrance. Dans le médicament, les uns ont une croyance absolue; d'autres vilipendent ce remède contre nature; bien peu sont indifférents.(7)

La confiance parfois excessive que beaucoup placent en lui, souvent amplifiée et déformée par les médias avant même sa commercialisation, fait qu'il est attendu, guetté et espéré illusoirement comme un libérateur ou comme l'ultime espoir de guérison.

Ce siècle a d'ailleurs vu naître de grandes familles thérapeutiques et ces découvertes formidables ont contribué depuis à améliorer et prolonger notre vie.

Cependant découvrir un médicament n'est plus de nos jours le fait d'un simple hasard. Et pour créer et produire un tel produit des années sont souvent nécessaires. C'est ainsi qu'autour du médicament s'est développée une industrie considérable, qui a contribué à l'essor prodigieux de la recherche médicale.

## I.1 MISE AU POINT ET DEVELOPPEMENT D'UN MEDICAMENT

Entre le moment où une substance chimique naît dans un laboratoire de synthèse ou d'extraction et le moment où le médicament peut être délivré à un patient, s'écoule une longue histoire (7 à 12 ans) dont le coût se chiffre en dizaines de millions de francs et durant laquelle, sur 1000 molécules créées, 999 disparaissent.(7)

Durant ce laps de temps, se déroule une succession d'étapes obligées qui visent à l'élaboration et à l'évaluation de la Qualité pharmaceutique, de la sécurité et de l'efficacité du produit.

Ces contraintes n'ont pas d'autres buts que de **protéger le patient** - futur bénéficiaire du futur médicament - et de lui garantir un rapport bénéfice/risque satisfaisant.

### I.1.1 DECOUVERTE

La première étape, avant la naissance d'un médicament, va consister à découvrir une molécule possédant des propriétés thérapeutiques certaines et susceptibles d'apporter une amélioration en terme de Santé Publique. Cette découverte, cependant, est de nos jours rarement le fruit du hasard.

Les équipes de scientifiques chargés de la recherche pharmaceutique orientent leurs travaux vers 5 voies de recherche majeures (43):

- ❶ Plonger dans le monde de la faune et de la flore qui, bien qu'exploité à des fins médicales depuis près de 60 000 ans, n'a pas livré tous ses secrets (alcaloïdes, glucosides, enzymes...).



On estime en effet que sur les quelques 800 000 espèces végétales, 250 000 seulement sont répertoriées, dont moins de 2 500 ont fait l'objet d'études sérieuses.(7)

- ② Créer le maximum de molécules dans un domaine défini, par synthèse ou hémisynthèse, puis les tester systématiquement (screening) pour déceler une activité thérapeutique spécifique (sulfamides, neuroleptiques).
- ③ Partir du processus physiopathologique d'une maladie pour déterminer le type de molécule le plus apte à l'influencer (anti-tumoraux, anti-parkinsoniens...).
- ④ Baser la recherche thérapeutique sur une meilleure connaissance de la biologie cellulaire et même moléculaire pour une activité ciblée du médicament (anti-H2, bêta-bloquants...).
- ⑤ Tirer profit des connaissances acquises au cours de la vie des produits pour modifier la molécule ou créer de nouvelles formes galéniques ou présentations.

Après la période de découverte qui aboutit au choix du meilleur candidat parmi une série de molécules analogues, deux grandes périodes se succèdent dans le développement d'un médicament.

### **I.1.2 PERIODE PRE-CLINIQUE**

Cette période est le préalable scientifique et éthique à toute administration chez l'Homme.

Elle comporte :

- des études analytiques du Principe Actif,
- des études de toxicité aiguë, subaiguë et de mutagénèse chez l'animal,
- des études pharmacologiques et pharmacocinétiques,
- une recherche galénique au niveau formulation.(8)

Les expérimentations effectuées sur des espèces animales judicieusement choisies, n'ont pas d'autres buts que (7) :

- de participer à la mise au point des médicaments, par l'acquisition de données indispensables,
- de faire cesser, dès ce stade, le développement de certains produits dont la toxicité chez l'animal ne laisse présager aucune sécurité d'emploi chez l'Homme,
- lorsque la toxicité est "acceptable" mais ciblée sur certains organes, d'attirer l'attention sur les effets délétères que le produit pourrait avoir sur les organes correspondants de l'Homme.

A l'issue de l'ensemble de ces études, si le produit semble intéressant (actif et peu toxique) les essais peuvent débiter chez l'Homme tandis que se poursuivent les investigations animales (pharmacocinétique et métabolisme, toxicité chronique, tératogénèse, cancérogénèse).

### **I.1.3 PERIODE CLINIQUE**

On y distingue un peu artificiellement **4 phases**. Les trois premières se passent avant l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (A.M.M. dont nous reparlerons dans la prochaine partie), la quatrième se situe après la commercialisation.(43)

**PHASE I : HOMME VOLONTAIRE, SAIN, INFORME ET CONSENTANT**

C'est la phase de la première administration chez l'homme afin de confirmer l'efficacité et la tolérance obtenues chez l'animal.

Elle se déroule dans des centres dûment agréés durant près d'un an, sur un petit nombre de volontaires sains.

C'est avant tout une étude de tolérance en fonction de la dose, destinée à déterminer la dose minimale active, la dose maximale tolérée et les paramètres pharmacocinétiques du produit.(8)

#### **PHASE II : PREMIERE ADMINISTRATION DE DUREE LIMITEE CHEZ L'HOMME MALADE**

L'expérimentation porte sur un nombre limité de malades dans l'indication thérapeutique attendue.

Elle a pour objectif de préciser les indications et les propriétés thérapeutiques du produit, d'étudier son efficacité pharmacologique (relations effet-dose et effet-concentrations plasmatiques), de parfaire la connaissance de la pharmacocinétique et de déterminer les posologies optimales pour la phase III.(8)

#### **PHASE III : UTILISATION A GRANDE ECHELLE CHEZ L'HOMME MALADE**

C'est la phase des essais comparatifs versus placebo ou traitement de référence, dont le principe repose sur l'attribution aléatoire des traitements (randomisation), et l'utilisation du double aveugle.

Cette phase s'étend sur plusieurs années, jusqu'au moment de la mise sur le marché, et porte sur plusieurs centaines voire quelques milliers de malades.

Ses objectifs sont de :

- confirmer l'efficacité du produit dans des conditions de traitement aussi proches que possible de la réalité et, si possible, démontrer une supériorité par rapport aux autres produits de référence et placebo,
- s'assurer de la tolérance clinique et biologique (effets indésirables, modifications des paramètres biologiques),
- évaluer les conséquences pharmacodynamiques et cinétiques d'interactions médicamenteuses prévisibles ainsi que le bilan efficacité/sécurité à moyen et éventuellement long terme.(43)

#### PHASE IV : UTILISATION REELLE EN PRATIQUE MEDICALE APRES AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Durant cette étape appelée **pharmacovigilance**, le laboratoire pharmaceutique qui a mis le médicament sur le marché continue à surveiller les effets de son produit, et ce pendant toute la durée de vie du médicament.

Ainsi, cette étape permet d'affiner la connaissance sur le médicament en terme de sécurité, de mieux cerner ses conditions d'utilisation et sa posologie la plus adaptée pour évaluer la stratégie du traitement.

Elle est seule à même de déceler les effets inattendus que les effectifs restreints des phases précédentes ne permettent pas d'observer.

Ces effets peuvent être soit indésirables ou toxiques, soit bénéfiques pouvant déboucher sur l'étude de nouvelles indications thérapeutiques.

Ainsi, 7 à 12 ans d'étude et des coûts importants, engagés par l'industrie Pharmaceutique, sont nécessaires pour retrouver dans les officines des spécialités aptes à contribuer à l'amélioration de la Santé Publique.

## **I.2 DEFINITION ET CONSEQUENCES**

Le médicament est défini par cet article du Code de la Santé Publique :

"On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques."(14)

Cette définition s'assortit de plusieurs conséquences liées aux difficultés du développement et de la fabrication d'un produit pharmaceutique.

**a) Le médicament est défini en premier lieu par rapport aux propriétés curatives qu'il est présenté comme possédant.**

C'est à l'entreprise pharmaceutique candidate de fournir toutes les preuves scientifiques et techniques de l'efficacité et de la bonne tolérance de son produit.

**b) Le médicament est destiné à un patient.**

Ce patient, par définition, représente une entité complexe parmi des milliers d'autres, défini par des paramètres physiologiques et pharmacologiques qui lui sont propres. Cette variabilité de la "cible" impose la reproductibilité parfaite entre chaque unité d'un produit pharmaceutique qui sort des lignes de fabrication.

Il est donc primordial, pour la sécurité du patient, que le produit pharmaceutique soit identique au prototype qui a reçu l'Autorisation de Mise

sur le Marché et qui a été conçu et évalué selon une population témoin spécifique.

Dès lors, l'entreprise pharmaceutique doit mettre en place un système performant qui permette de garantir la Qualité du produit et sa conformité au modèle qui a été déposé.

**c) Le médicament peut être dangereux.**

L'activité d'un médicament, administré à doses efficaces dans des conditions précises, se situe dans une zone dite thérapeutique, résultant de la combinaison de plusieurs effets dont la somme engendre une activité favorable. L'atteinte de la zone thérapeutique est corrélative à l'efficacité du produit et à sa tolérance. Elle n'est cependant pas synonyme d'absence d'activités secondaires indésirables et souvent inévitables de la part du produit pharmaceutique.

La sécurité du malade doit donc rester la priorité d'une entreprise pharmaceutique.

**d) Le médicament résulte de la combinaison de plusieurs éléments remis à l'utilisateur.**

Le médicament forme un "tout" indissociable. L'ensemble est constitué en général :

- de la **forme galénique**,
- des **conditionnements primaires et secondaires** protégeant la forme galénique,
- d'un **document d'informations** destiné à l'utilisateur final c'est- à dire le malade,
- d'**étiquettes** collées ou préimprimées sur les conditionnements.

Il est mis à la disposition de plusieurs "utilisateurs" successifs :

- le laboratoire pharmaceutique produisant le médicament,
- le grossiste-répartiteur,
- le pharmacien d'officine ou d'hôpital,
- le médecin prescripteur, dentiste ou personnel soignant,
- enfin et surtout le patient.

**e)Le médicament est le résultat d'une suite d'opérations contrôlées de développement et de fabrication.**

De ce fait, il appartient à l'entreprise pharmaceutique de définir des procédés de formulation et de développement conformément à un plan précis et réfléchi englobant une gestion efficace de la Qualité. De plus, doivent être mis en place des méthodes de production et des procédés de contrôle maîtrisés et validés, afin que le médicament qui en résulte soit conforme aux caractéristiques pour lesquelles l'A.M.M. lui a été délivrée.

Le médicament, comme nous venons de le voir, n'est pas un produit de consommation comme les autres que n'importe quelle entreprise peut décider tout à coup, du jour au lendemain, de fabriquer et diffuser sur le marché.

Il représente ainsi une **entité complexe**, en perpétuel devenir et étroitement surveillé.

Son évaluation est permanente, sa place jamais acquise et sa situation jamais définitivement établie dans notre arsenal thérapeutique. Cette situation précaire tient non seulement à l'affinage des connaissances et à l'expérience accumulée mais aussi au contexte scientifique et médical évolutif.(7)



Le produit pharmaceutique doit répondre de ce fait à des critères précis et rigoureux en terme d'efficacité, d'utilité, de sécurité d'emploi et de Qualité pharmaceutique.

L'Industrie Pharmaceutique a donc un certain nombre de devoirs à remplir et de responsabilités à tenir vis à vis de ses clients-malades.

Il en résulte une démarche volontariste de la part des industriels liée d'une part à l'intérêt et aux bénéfices thérapeutiques qu'un nouveau médicament peut procurer à la collectivité en terme de Santé Publique (intérêt fondé sur la nature et la gravité de la maladie à traiter et sur le niveau d'efficacité du médicament), mais aussi aux contraintes de l'industrialisation obligeant les industriels à une remise en cause permanente.(7)

De ce fait pour garantir la sécurité du patient et éviter les dérives toujours possibles, la vente des médicaments a été soumise à une réglementation de plus en plus rigoureuse, reposant sur un certain nombre de textes et de normes évoluant selon les pays.

### **I.3 CONTRAINTES LEGISLATIVES**

Dans nos sociétés, où les Etats se préoccupent de plus en plus de la Qualité - et de l'innocuité - des produits de consommation les plus banals (jusqu'à faire bénéficier l'ours en peluche ou le poulet d'une estampille officielle), il ne faut pas s'étonner que le médicament "bénéficie" d'un régime réglementaire particulier.(7)

Dans la plupart des pays, il existe des lois et des règlements qui couvrent la production, la vente et la distribution des médicaments. De nombreux Etats mettent ainsi en place, sous une forme ou une autre, une entité de réglementation de la Santé.(41)

Cette entité a le devoir de promouvoir la santé et de protéger les gens face aux risques de maladie, en s'assurant que les médicaments utilisés dans son pays sont :

- sans danger,
- efficaces (donnant l'effet désiré),
- fabriqués correctement,
- de la Qualité requise.(41)

Les mesures législatives qui entourent et protègent le médicament peuvent prendre deux formes bien distinctes. La première forme est la réglementation qui concerne l'ensemble des mesures légales et réglementaires qui régissent le domaine pharmaceutique (36). Un exemple en est le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (B.P.F.) dont les principes et les lignes directrices s'appliquent à toutes les opérations de l'Industrie Pharmaceutique. Pour les pays de la Communauté Européenne, il existe une Directive imposant ainsi la conformité aux principes fondamentaux des B.P.F., exigence légale des Etats membres de l'Union Européenne.(41)

La deuxième forme est la recommandation qui peut se définir comme un avis non impératif mais généralement suivi (par exemple, nous pouvons citer les notes explicatives sur l'étude des Médicaments (15)).

Ces réglementations et recommandations auxquelles les établissements pharmaceutiques sont tenus de répondre se déclinent selon des versions propres à chaque pays.

### **I.3.1 CONTEXTE REGLEMENTAIRE EN FRANCE POUR L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE**

#### **I.3.1.1 Concernant la distribution du médicament**

La loi du 4 janvier 1993 a institué une Agence du Médicament "afin de garantir l'indépendance, la compétence scientifique et l'efficacité administrative des études et des contrôles relatifs à la fabrication, aux essais, aux propriétés thérapeutiques et à l'usage des médicaments".(JO du 5 janvier 1993)

Cette autorité a pour rôle de protéger la santé des citoyens en ne mettant à leur disposition que des médicaments de Qualité, sûrs et efficaces, de contrôler le marché du médicament et d'organiser le cadre règlementaire de la production, de la vente et de la distribution des médicaments.(7)

Dans l'accomplissement de leurs tâches, les autorités de santé prennent en particulier l'avis de quatre grandes commissions d'experts nommés par arrêtés ministériels :

##### **a) La Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché**

Son devoir est de veiller à ce que toute substance présentée comme médicament ait satisfait à l'ensemble des obligations scientifiques et réglementaires en vigueur dans notre pays, en accord avec les directives européennes.(7)

Cette commission s'assure ainsi de la Qualité pharmaceutique, de l'efficacité et de la sécurité d'emploi du produit.

Aucune spécialité ne peut ainsi être distribuée en France sans Autorisation de Mise sur le Marché délivrée par l'Agence du Médicament. Pour cela, un dossier complet retraçant les étapes du

développement du médicament candidat doit être établi par le fabricant-demandeur.

Ce dossier d'A.M.M. (Autorisation de Mise sur le Marché) comprend 5 parties :

- Partie I : **Résumé du dossier** (avec renseignements administratifs, résumé des caractéristiques du produit, rapports d'expert),
- Partie II : **Documentation chimique, pharmacologique et biologique**
- Partie III : **Documentation toxicologique et pharmacologique,**
- Partie IV : **Documentation clinique,**
- Partie V : **Renseignements particuliers** (présentation, échantillons, autorisations de fabrication et de mise sur le marché).

D'après l'article L.601 du Code de la Santé Publique (14), le fabricant doit y justifier :

- Qu'il a fait procéder à la vérification de l'innocuité du produit dans des conditions normales d'emploi et de son intérêt thérapeutique, ainsi qu'à son analyse qualitative et quantitative,
- Qu'il dispose effectivement d'une méthode de fabrication et de procédés de contrôle de nature à garantir la qualité du produit au stade de la fabrication en série."

Après dépôt du dossier, celui-ci est instruit par des experts choisis par le demandeur d'une part, et le directeur de l'Agence du Médicament d'autre part.

Les résultats des contrôles et les comptes rendus d'expertises, permettront ensuite aux personnes compétentes et autorisées de statuer sur le bien fondé de la demande.

Ne reçoivent donc l'A.M.M. que les médicaments présentant un rapport bénéfiques/risques favorable.

L'autorisation est délivrée pour une durée de cinq ans; elle est ensuite renouvelable par période quinquennale.

Elle peut cependant être suspendue ou supprimée à tout moment, notamment s'il est constaté que le produit fabriqué n'est pas conforme au prototype, ou bien si le médicament ne possède pas d'effet thérapeutique, ou s'il provoque des effets secondaires notables.

Toutefois, le fabricant est chargé de réévaluer et si nécessaire de modifier les procédés de fabrication et les techniques de contrôle en fonction des progrès scientifiques et techniques et en tenant compte des conséquences que cela implique pour lui.

Toute modification est alors soumise pour approbation à l'Agence du Médicament.

#### **b) La Commission de Transparence**

Son rôle est de quantifier le progrès thérapeutique éventuel apporté par le nouveau médicament, en appréciant son intérêt concret, en évaluant les besoins thérapeutiques des patients vis-à-vis de ce produit et les bénéfices thérapeutiques qu'il peut procurer à la collectivité en termes de Santé Publique.(7)

Ses quatre missions essentielles sont :

- l'inscription ou non du nouveau médicament sur la liste des médicaments remboursés par la Sécurité Sociale et/ou sur la liste des médicaments agréés aux collectivités par rapport à l'évaluation du Service Médical rendu,

- la fixation du taux de remboursement aux assurés sociaux (70%, 40%..) dépendant de l'intérêt thérapeutique du médicament,
- une action en faveur du bon usage du médicament,
- une action pour éviter les dépenses injustifiées pour l'Assurance Maladie.(7)

**c) La Commission de Pharmacovigilance**

**d) La Commission chargée du Contrôle de la Publicité et de la Diffusion des Recommandations sur le Bon Usage du Médicament.**

A côté de ces contraintes réglementaires concernant la naissance et la vie du médicament, les entreprises pharmaceutiques sont tenues de respecter des règlements précis.

**I.3.1.2 Au niveau de l'entreprise pharmaceutique**

Les règlements sont issus pour la plupart du Code de la Santé Publique qui définit les principes de base concernant :

- l'établissement pharmaceutique (Art. L 596 à L 600 et Art. R 5108 à R 5111),
- le Pharmacien fabricant et ses assistants (Art. R 5113 à R 5114 et L 615).(14)

Le décret n°94-19 paru au Journal Officiel le 9 janvier 1994 modifie certains alinéas des articles précédemment cités.

Ainsi, ces établissements sont soumis à une autorisation ministérielle d'ouverture, délivrée par le préfet et sont régulièrement surveillés par l'Inspection de la Pharmacie sous l'autorité de l'Agence du Médicament.

Durant ces inspections qui ont lieu généralement au moins une fois par an, les inspecteurs peuvent rechercher, consulter, saisir et prélever ce qui leur semble nécessaire.

L'autorisation d'ouverture peut d'ailleurs être refusée ou retirée si au cours de l'inspection pharmaceutique préalable ou régulière, l'inspecteur relève des anomalies.

Ces règlements mis à part, deux sortes de réglementations cohabitent au sein de l'industrie pharmaceutique. Elles trouvent leur application à des degrés divers, dans des secteurs et des activités qui diffèrent.

#### *a) Les normes ISO 9000*

Toute activité industrielle doit répondre à des normes garantissant :

- l'efficacité du produit,
- la sécurité pour l'utilisateur
- l'harmonisation des méthodes de contrôle.

Leur développement a été une des conséquences de la prise de conscience collective des industriels en matière de Qualité, dont la maîtrise, au niveau des produits et des services, reste un des facteurs essentiels de la performance d'une organisation sur le plan économique.(39)



C'est dans cette perspective au début des années 80 que fut créée l'International Standard Organization (Organisation Internationale de Normalisation) s'inspirant des normes canadiennes et américaines existantes.

Les normes, qui y sont négociées, consacrent l'ouverture et le rapprochement de pays industrialisés, dans la confrontation de leur savoir-faire, et l'harmonisation des pratiques industrielles, en vue de faciliter les échanges internationaux.(1)

Elles intègrent les principes, lignes de force et dispositions fondamentales des référentiels nationaux d'origine. Aussi prennent-elles en compte notamment les mesures prises par l'Association Française de Normalisation (A.F.N.O.R.).

Les ISO 9000 se décomposent en quatre parties :

1) **ISO 9001 :**

modèle pour l'Assurance de la Qualité en conception/développement, production, installation et soutien après la vente,

2) **ISO 9002 :**

modèle pour l'Assurance de la Qualité en production et installation,

3) **ISO 9003 :**

modèle pour l'Assurance de la Qualité en contrôle et essais finals,

4) **ISO 9004 :**

gestion de la Qualité et éléments du système Qualité - Lignes directrices.(26)

(Cf annexe 1)

NORMES FRANÇAISES	DESIGNATION	NORMES ISO
NF X 50-120	Qualité Vocabulaire	ISO 8402
NF X 50-121	Normes pour la gestion de la Qualité et l'Assurance de la Qualité. Lignes directrices pour la sélection et l'utilisation	ISO 9000
NF X 50-122	Gestion de la Qualité et éléments de systèmes Qualité. Lignes directrices	ISO 9004 (Démarche de progrès)
NF X 50-131  NF X 50-132  NF X 50-133	Système Qualité. Modèle pour l'Assurance de la Qualité en :  Conception / développement, production, installation et soutien après vente.  Production et installation.  Contrôle et essais finals.	ISO 9001  ISO 9002  ISO 9003

(1)

Comparaison des Normes AFNOR et ISO

(1)

Si cette réglementation ISO concerne l'ensemble des produits manufacturés dans le Monde, elle n'est cependant pas suffisante dans le secteur qui nous intéresse.

En effet, les médicaments sont différents des autres produits manufacturés pour lesquels il est généralement facile de contrôler la Qualité avant l'achat.

Par la suite, si ces produits s'avèrent défectueux, il existe toujours la possibilité de les retourner. Pour la plupart de ces produits, cela n'aura d'autres conséquences que de mécontenter le client et peut être perdre de futures ventes.

Pour les médicaments, il en est autrement.

Un défaut peut s'avérer très dangereux et cela d'autant plus que les patients ont peu de chance de le détecter. Une simple substitution ou un étiquetage inexact peut mettre la vie du patient en danger et même le tuer.

Aussi, par la nature même du médicament, par les risques liés à sa fabrication et à son utilisation, l'Industrie Pharmaceutique se doit de respecter les directives édictées par les autorités sanitaires compétentes.

Dans cette optique, un ensemble de recommandations précisent, sur le plan juridique, la fabrication des produits pharmaceutiques permettant de définir une véritable éthique de la Production.(41)

#### *b) Les Bonnes Pratiques de Fabrication (B.P.F.)*

C'est en 1969 que l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit le tout premier guide et les premières certifications en ce qui concerne les

conditions de Production des médicaments, guide à l'origine des BPF françaises, européennes et américaines actuelles.(39)

Le Ministère Français de la Santé a instauré par la suite, dès 1978, un premier guide des Pratiques de Bonne Fabrication devenues en 1985 Bonnes Pratiques de Fabrication et de production pharmaceutique.

Ce guide a déjà fait l'objet de révisions en particulier depuis l'instauration en janvier 1989 d'un guide des B.P.F. à l'échelle européenne, résultats des travaux d'experts du domaine pharmaceutique des différents Etats membres.

Ainsi la dernière édition du guide français reprend l'ensemble des textes de la dernière version du guide européen et intègre de nouvelles lignes directrices particulières élaborées par la CEE.

Ces directives s'efforcent de décrire toutes les actions devant être entreprises afin d'assurer la Qualité et la sécurité du médicament tout au long du flux produit.

Les principes des BPF sont destinés à servir de référence lors de l'examen des demandes d'autorisation de fabrication et lors de l'inspection des fabricants de médicaments.

Ce guide a pour but d'assurer la Qualité des produits pharmaceutiques au travers de deux axes :

- **maîtriser la Qualité,**
- **pouvoir le prouver.**(43)

A partir de ces quelques propositions, il paraît utile d'établir un parallèle entre ces deux réglementations ISO et BPF.

NORMES ISO	BONNES PRATIQUES DE FABRICATION
EMANATIONS DE LA PROFESSION  OBJECTIF : VENTE	EMANATION DE L'ADMINISTRATION  OBJECTIF : SANTE
TOUS LES ASPECTS DE LA SATISFACTION DU CLIENT	SANTE DU CLIENT
SECURITE DU FABRICANT	SECURITE DU CLIENT
AMELIORATION - BOUCLE DE LA QUALITE	PAS QUESTION D'AMELIORATION CAR CONFORMITE AU DOSSIER D'A.M.M.
APRES-VENTE DEVELOPPE	APRES-VENTE LIMITE A : TRAÇABILITE RECLAMATION RETOURS ET RAPPELS
CERTIFICATION AFAQ (Association française Assurance Qualité)	"CERTIFICATION" ?  DOMAINE DE L'INSPECTION PHARMACEUTIQUE

(29)

Ces deux réglementations diffèrent quelque peu dans l'approche qu'elles ont du "client". L'une en effet est tournée presque exclusivement vers la santé et la sécurité de celui-ci; l'autre se préoccupe davantage de la Qualité des produits en terme de bénéfices pour la vente et de l'image qu'une entreprise peut en tirer.

Pour cette raison, nous nous intéressons particulièrement au guide des B.P.F. que nous développerons dans un prochain chapitre.

Il faut noter que le guide européen de bonnes pratiques de fabrication des Médicaments est l'équivalent de la norme ISO 9002, c'est à dire le "modèle pour l'assurance de la Qualité en production et installation".(26) (Cf annexe 2)

Hormis les lignes directrices particulières pour la fabrication des Médicaments stériles, l'ISO 9002 couvre les BPF et va même au delà, notamment vis-à-vis des problèmes relatifs aux achats.(26)

Si la sécurité et la garantie qui entourent le développement d'un produit pharmaceutique se trouvent quelque peu renforcées par rapport à un autre produit industriel, il est de plus en plus question cependant, à l'heure actuelle, d'adapter les BPF aux normes ISO en aménageant les deux règlements en un seul. Cette harmonisation en matière de réglementation simplifierait d'autant l'organisation des entreprises pharmaceutiques.(26)

Cependant, si l'activité industrielle en France est régie par les textes français, les fabricants dont l'activité commerciale déborde nos frontières se retrouvent confrontés aux directives européennes mais aussi aux règlements américains, japonais, canadiens...



### **I.3.2 CONTEXTE REGLEMENTAIRE INTERNATIONAL**

Chaque pays, par son évolution historique, sa culture et sa sensibilité, a développé sa propre législation en matière de Qualité.

Cette législation ne cesse de s'étendre du fait du perfectionnisme et de la concurrence auxquels se livrent les différents pays, dans leur quête d'un niveau de Qualité toujours plus élevé.

Pour les pays de la Communauté Européenne, il existe une Directive imposant la conformité aux principes fondamentaux des BPF.

Un système d'autorisation de fabrication garantit que les médicaments autorisés ne sont fabriqués que par des fabricants titulaires d'une autorisation et dont les activités font l'objet d'inspections régulières de la part des autorités compétentes.

Tous les fabricants de médicaments de la CEE doivent être titulaires d'une autorisation de fabrication, que les médicaments soient destinés au marché européen ou à l'exportation.(34)

L'Agence Européenne pour l'Evaluation du Médicament (EMEA), inaugurée le 26 janvier 1995 à Londres, tend à promouvoir la libre circulation des médicaments dans l'Union Européenne, tout en assurant une protection optimale de la Santé Publique.

Cette nouvelle structure vise à simplifier l'octroi de l'A.M.M. pour les pays de la CEE, en réduisant notamment les délais et les démarches pour accéder à l'ensemble du marché européen.

A travers le monde, plus de vingt pays ont édité leur propre réglementation nationale ou leurs directives BPF. Ainsi, aux Etats-Unis, les représentants de la F.D.A. (Food and Drug Administration) appliquent

la réglementation BPF définie dans les GMP (Good Manufacturing Practices) et adaptée aux pratiques en vigueur dans ce pays.

Les établissements pharmaceutiques, désireux de commercialiser leurs médicaments sur un territoire autre que leur pays d'origine, sont soumis à une autorisation préalable délivrée par les autorités nationales du pays concerné au vu :

- du dossier du médicament,
- de la conformité de l'établissement fabricant avec les "règles GMP" auxquelles le pays a choisi de faire référence.(43)

Des inspections du laboratoire demandeur d'une A.M.M., sont alors généralement effectuées par les organismes inspecteurs officiels des pays concernés (Food and Drug Administration (F.D.A.) aux Etats-Unis par exemple).

Cette inspection a pour but de vérifier que dans l'entreprise tout est mis en oeuvre pour garantir la Qualité du Médicament.

Ainsi, dans son désir de commercialiser ses produits sur des marchés étrangers, le pharmacien industriel se heurte à un certain nombre de barrières législatives. Il se trouve alors obligé d'intégrer dans son organisation toutes les obligations émanant des autorités compétentes de chaque pays "visé".

Il est à noter que, face à cet ensemble divergent de directives, normes et recommandations en tout genre, l'industriel est conduit à adopter, par sécurité, chaque fois, la règle la plus sévère.



Les enjeux économiques sont tels que le fabricant se trouve alors entraîné vers des impératifs de Qualité toujours plus rigoureux et doit donc faire face à un nombre de difficultés croissantes.

Cependant, quel que soit le pays, les objectifs des organismes sanitaires officiels restent heureusement les mêmes, tournés vers la protection et la sécurité du patient.

Tout au long de ce chapitre un terme est revenu régulièrement dans nos propos : celui de Qualité. Il est difficile cependant, de se faire une idée précise sur cette expression, qui fascine et perturbe à la fois.

Nous allons donc nous arrêter quelque peu sur ce sujet dont la prise en compte, au sein de l'Industrie Pharmaceutique, reste fondamentale.

## II LA QUALITE

---

### II.1 DEFINITION

### II.2 MEDICAMENT ET QUALITE

### II.3 L'ASSURANCE DE LA QUALITE

#### II.3.1 Définition

#### II.3.2 Principes fondamentaux

#### II.3.3 Objectifs et justifications

#### II.3.4 Documents inhérents à l'Assurance Qualité

##### II.3.4.1 Etat des lieux

##### II.3.4.2 *Drug Master File, Product Master File*

##### II.3.4.3 Cahiers des Charges

##### II.3.4.4 Procédures

##### II.3.4.5 Spécifications, instructions de fabrication et de conditionnement

##### II.3.4.6 Dossier de lot

## II LA QUALITE

La Qualité est déjà présente au temps des pharaons d'Egypte avec le Code d'Hammourabie en 2150 avant J.-C. au niveau de la construction des maisons.

Dans le chapitre CCXXIX, il est précisé que "si un maçon a construit une maison et que celle-ci n'est pas suffisamment solide et que la maison s'écrase et tue ses occupants, le maçon devra être tué."(30)

Les Phéniciens quant à eux coupaient la main des individus qui avaient réalisé un produit non conforme, méthode d'action corrective effective et permanente!

Le plus vieux traité, semble-t-il, se présentant comme guide de la Qualité fut découvert dans la tombe de Rekh-Mi-Re à Thèbes et remonte à 1450 avant J.-C.

Bien des siècles plus tard en France, sous Louis XIV, Colbert a compris l'importance de la démarche Qualité puisqu'un rapport du 3 août 1664 précise : "si nos usines par un travail soigné assurent la Qualité de nos produits, il sera de l'intérêt des étrangers de s'approvisionner chez nous et l'argent affluera dans le royaume".(30)

Sous la Révolution, le gouvernement crée en 1794 un atelier national de jauges et matériel d'inspection devant être utilisés dans toutes les fabriques de munitions.(30)

La Révolution contribue également à la fondation de la métrologie avec l'instauration du système métrique ainsi que l'établissement de mesures étalons.

Plus tard, la révolution industrielle et l'expansion économique d'après guerre voient la Qualité se développer, se préciser et se moderniser, en se propageant petit à petit dans tout le tissu industriel.

En 1957, l'Association Française pour la Qualité (A.F.C.I.Q.) est créée à Paris.

Elle regroupe des entreprises publiques ou privées et des personnalités conscientes de la nécessité de prendre en charge le développement de la gestion de la Qualité de notre pays. (30)

Cette association est à l'origine de multiples initiatives sur la gestion de la Qualité, son contrôle et la *collaboration Université-Industrie avec le développement d'une formation Qualité* notamment.

Ainsi à travers les siècles, la notion de Qualité s'est affinée et a évolué sans cesse selon les circonstances et les nécessités jusqu'à devenir un partenaire indiscutable et incontournable de l'Industrie.

## II.1 DEFINITION

Dans un passé récent la Qualité signifiait , d'après A.M. Chauvel (11) :  
"Conformité du produit à sa spécification"

C'est à dire que tout produit réalisé conformément aux caractéristiques techniques préétablies était considéré comme un produit de Qualité.

Tout écart à ce descriptif posait un problème de conformité qu'il fallait traiter de la façon la plus économique possible pour l'entreprise.(11)

La définition de l'AFNOR a fait évoluer cette notion. La Norme NF X 50 précise en effet que la Qualité est "l'aptitude d'un produit ou d'un service à satisfaire les besoins des utilisateurs".

En matière de médicament, ces utilisateurs peuvent recouvrir différentes personnes dont les intérêts divergent. Ainsi, le pharmacien et le médecin sont utilisateurs du produit pharmaceutique même s'ils ne sont que des intermédiaires dont le rôle reste indispensable. Leurs préoccupations doivent donc être pris en compte par l'industriel. On admet cependant que le terme d'utilisateur est employé généralement pour désigner le malade qui reste la cible privilégiée du fabricant de médicament.

Récemment, avec le recul et la réflexion une nouvelle définition est apparue :

*La Qualité est l'adéquation du produit ou du service aux besoins réels, présents et futurs, des utilisateurs.*

Ceci correspond aujourd'hui à une ouverture de l'entreprise vers le client en termes d'écoute et de réponses.(11)

## **II.2 MEDICAMENT ET QUALITE**

Dans le domaine d'activité industrielle qui nous intéresse plus particulièrement, la Qualité est le résultat de l'ensemble des actions entreprises pour que le produit fabriqué corresponde à l'attente des utilisateurs en terme d'action, de tolérance et de pureté.

Pour compléter cette idée en se référant aux B.P.F. nous pouvons ajouter que la Qualité du médicament du point de vue industrielle s'articule autour de quatre notions complémentaires : l'efficacité, l'innocuité, la stabilité et la reproductibilité.

Un tel produit est conforme à l'usage auquel il est destiné uniquement si :

- \* C'EST LE BON PRODUIT
- \* C'EST LE BON DOSAGE,
- \* IL EST EXEMPT DE CONTAMINATION,
- \* IL N'EST NI ALTERE NI ENDOMMAGE,
- \* IL EST DANS LE BON CONDITIONNEMENT,
- \* IL EST CORRECTEMENT ETIQUETTE,
- \* IL EST HERMETIQUEMENT SCELLE DANS SON CONDITIONNEMENT  
ET PROTEGE CONTRE TOUTE CONTAMINATION ET  
DEGRADATION.(41)

Un médicament doit donc pouvoir être délivré en toute confiance, et ne doit exposer les patients à aucun risque lié à une défaillance en matière de Production.

Nous pouvons, à partir de là, envisager 4 propositions dans la notion de Qualité centrée sur le médicament.

### **❶ La Qualité "SE PREPARE"**

Selon les B.P.F., la Qualité du médicament est celle qui est décrite dans le dossier, c'est-à-dire dans la partie pharmaceutique du dossier d'A.M.M. pour une spécialité.

Ainsi tous les services de Recherche et Développement sont concernés, et la Qualité s'ajuste au fur et à mesure des essais entrepris tant au niveau chimique, pharmacologique, toxicologique, galénique, clinique ou analytique.

Chacune des décisions prises dans un secteur donné par une équipe de chercheurs affectera en effet la Qualité du produit; les chimistes détermineront un certain "degré de pureté" de la molécule candidate; les galénistes façonneront l'enveloppe à l'origine notamment des paramètres de fabrication du futur médicament; les analystes développeront des méthodes de contrôle et de dosage définissant la précision à exiger par la suite.(33)

Tout au long des quelques années de gestation du futur médicament, les choix et les décisions, mêmes jugés mineurs au moment de leur adoption, se révéleront autant de paramètres incontournables.

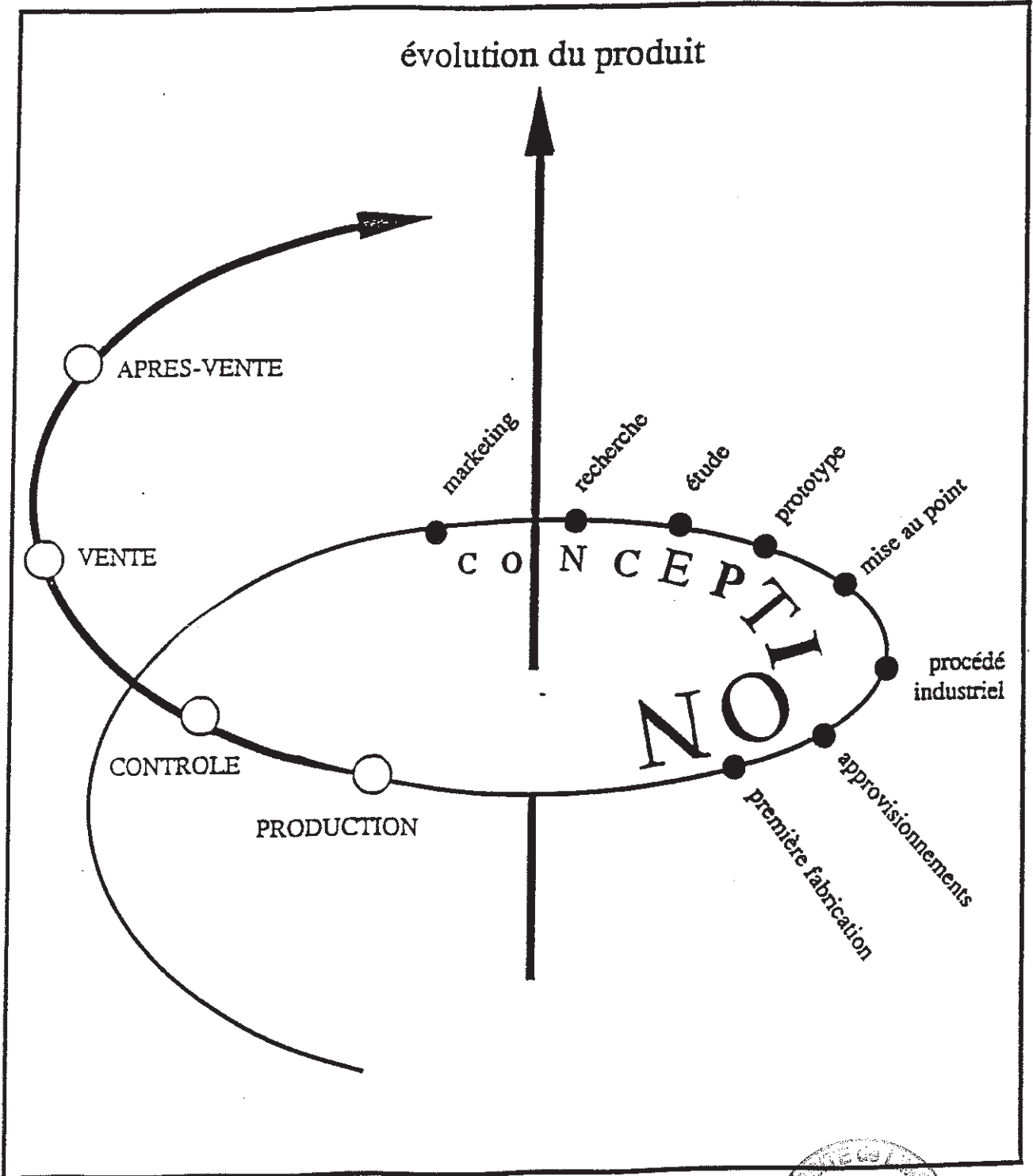
Ces paramètres conditionneront non seulement l'efficacité et la sécurité du nouveau médicament, mais engageront d'autre part financièrement et de manière irréversible la réussite de l'entreprise pour les années futures.

## ② La Qualité est RECONNUE

Il appartient aux autorités sanitaires compétentes de définir une politique précise en ce qui concerne la Qualité des médicaments.(33)

Leurs décisions ont une influence certaine non seulement sur l'octroi de l'A.M.M. mais aussi sur les dispositions prises en matière

# LA QUALITE A LA CONCEPTION





d'inspection. La commission d'experts statuant sur ce dossier joue ainsi un rôle conséquent sur le niveau de Qualité d'un produit.

### ③ La Qualité est ASSUREE

Les équipes de Recherche et Développement ont défini la Qualité de conception du produit en terme scientifique et technique, Qualité de conception qui servira de référence et qui sera suivie lors de la fabrication en série de ce médicament. L'industriel dispose alors d'un ensemble de normes et de spécifications caractérisant le lot témoin.

Lors de l'exploitation industrielle, à partir de matières premières déterminées et de méthodes de fabrication fiables, toutes les unités, les milliers qui sortiront chaque jour des chaînes de fabrication, devront être en tout point conforme au lot prototype pour lequel les experts ont accordés l'A.M.M..

Cette conformité passe par la mise en place d'un système destiné à choisir, élaborer et appliquer un ensemble de moyens judicieux permettant de garantir la Qualité systématique pour chaque produit fabriqué.

Cette régularité dans la conformité joue donc un rôle très important en matière de Qualité. Elle est indispensable en matière de sécurité vis à vis du patient qui doit pouvoir avoir une totale confiance dans le médicament qu'il prend. De plus, elle est synonyme pour l'entreprise d'une bonne image et d'un accroissement des ventes.

### ④ La Qualité est CONSTATEE

Le médicament contrairement aux produits de consommation courante, possède un caractère qui lui est propre : d'un côté

l'utilisateur est le médecin prescripteur, mais de l'autre le consommateur est le patient.(33)

Le médecin doit avoir la garantie et la certitude que le traitement qu'il prescrit aura l'efficacité attendue. Il doit pouvoir mettre en oeuvre, dans des conditions de sécurité optimale, des traitements complexes exigeant une réponse précise.

Cette sécurité pharmaceutique doit être garantie également dans le temps, en matière de stabilité et de précision de libération, jusqu'à la date de péremption du produit.

Le patient, lui, jugera l'efficacité du médicament en terme de rapidité dans la biodisponibilité du principe actif et de demi-vie.

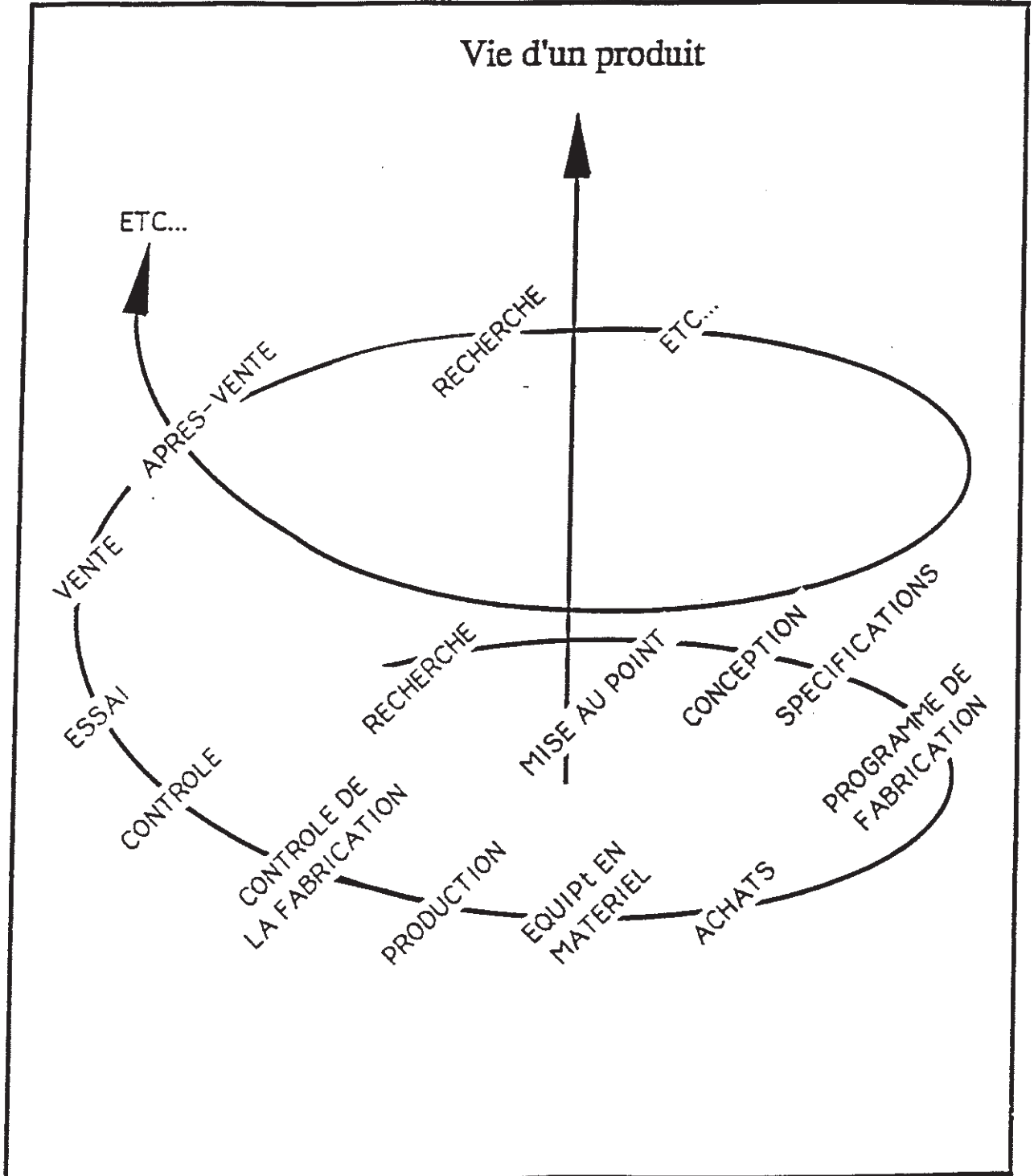
D'autres aspects non moins importants compléteront ce jugement : le médecin appréciera la souplesse d'adaptation de la posologie, les effets secondaires, tandis que le patient tiendra compte de la facilité d'administration, du goût, de l'observance imposée par le traitement...

La Qualité que vise une entreprise est donc un équilibre et non un absolu ou un plus-que-parfait. Cet équilibre doit être maintenu, malgré les difficultés de définition et de mesure, au moyen d'une gestion globale de la Qualité subordonnée aux buts généraux de l'entreprise. (24)

Le problème qui se pose est d'instaurer et de maintenir cette politique de Qualité au sein de l'entreprise.

# LA SPIRALE DE L'ÉVOLUTION DE LA QUALITÉ

(d'après le Dr. JURAN)



## II.3 L'ASSURANCE QUALITE

Depuis 50 ans, l'Industrie Pharmaceutique s'est transformée et a progressé considérablement, vers des niveaux de performance et de rigueur toujours plus élevés.

Cette évolution, comme nous l'avons vu précédemment, n'est pas propre à l'industrie du médicament : elle se situe dans un contexte économique mondiale et provient d'une volonté manifeste de tous les industriels.

Ce changement en profondeur s'est manifesté conjointement à l'évolution du concept de Qualité, en matière d'organisation et de gestion.

Ainsi le contrôle industriel de la Qualité qui avait pour fâcheuse conséquence de détecter le défaut une fois que le produit était fini, a été dépassé par le principe plus efficace de maîtrise de la Qualité, se traduisant par l'émergence d'un système performant : l'Assurance Qualité.(16)

Ce nouveau concept est né du remplacement de la "présomption de Qualité" traditionnelle par une **certification** de Qualité.

L'Industrie Pharmaceutique a donc adopté et adapté à ses besoins cette notion d'Assurance Qualité.

Ainsi, les contrôles de Qualité seront d'autant plus efficaces qu'ils seront inclus et interviendront en aval d'un ensemble de dispositions préventives définies et mises en place par l'Assurance Qualité.

### II.3.1 DEFINITION

La mise en place d'un système d'Assurance Qualité a été ordonnée par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Ainsi en juillet 1969, cette organisation élabore une résolution dans laquelle *"il est recommandé aux Etats Membres d'adapter et d'appliquer un système de certification de la Qualité des produits pharmaceutiques faisant l'objet d'un commerce international."*

La France adhère à ce système le 23 décembre 1976 et intègre cette notion dans ses réglementations successives.(39)

De ce fait, dans sa dernière édition de janvier 1993, le guide des BPF précise : "l'Assurance de la Qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la Qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de la Qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés." (34)

Ainsi, toute entreprise pharmaceutique, doit mettre en oeuvre une politique de Qualité qui a pour objet de garantir, dans l'intérêt de la Santé Publique, que les médicaments délivrés offrent et conservent la Qualité requise pour l'usage prévu.

Cet objectif fondamental est une fin en soi et l'Assurance Qualité en est l'acteur principal et privilégié.

Cet objectif impliquera donc la mise en place d'un ensemble approprié et organisé de dispositions préétablies, coordonnées, actualisées et systématiquement appliquées et vérifiées, destinées à apporter une certification en matière de Qualité.(5)

### **II.3.2 PRINCIPES FONDAMENTAUX**

L'Assurance de la Qualité s'assimile à un système global qui conçoit la Qualité non plus comme un résultat mais comme un objectif.

L'ensemble de ses actions est orienté **en amont** de la phase de fabrication, par opposition au Contrôle Qualité dont l'action principale se situe en fin de production.

Cet enjeu nécessite une **PREVENTION** méthodique et systématique des sources de non-Qualité, à tous les niveaux d'activité.(16)

Chacun sait en effet qu'"un seul grain de sable" suffit à dérégler les organisations les plus au point. Ces incidents, défauts ou dysfonctionnement de toute nature grèvent le prix de revient d'un médicament mais constituent également et surtout un danger potentiel pour le patient.

L'Assurance Qualité s'emploie donc à fiabiliser tous les maillons des chaînes d'activités en organisant des règles de fonctionnement de l'entreprise. Son rôle est de mettre en place les mesures qui permettront de produire conforme. **Il faut qu'un médicament soit bien conçu pour pouvoir être bien fabriqué.** (42)

Compte tenu de cette notion, de plus en plus de structures Assurance Qualité sont incluses au sein des services de Recherche et Développement pour rendre cohérent l'ensemble de l'organisation d'une entreprise.

Il faut noter également que les services Assurance Qualité sont le plus souvent **INDEPENDANTS** des autres services, aussi bien dans les structures de R&D que de Production. Cette situation tend d'ailleurs à se généraliser, même si aucune recommandation des Bonnes Pratiques de Fabrication en vigueur n'existe à ce sujet.

Ce choix stratégique d'autonomie s'explique par le fait qu'il est impossible d'être à la fois juge et partie. La crédibilité et la marge de manoeuvre de ce service se trouvent ainsi renforcées et il peut jouer pleinement et complètement son rôle de garant du respect des dispositions légales.

L'Assurance Qualité n'en reste pas moins un interlocuteur privilégié et inéluctable situé à l'interface des différents services qui composent le paysage d'une entreprise pharmaceutique.

Cependant, il ne suffit pas simplement de mettre en place un système d'Assurance Qualité parfaitement conçu et pleinement conforme aux normes et règlements pour s'assurer de la Qualité parfaite du médicament.

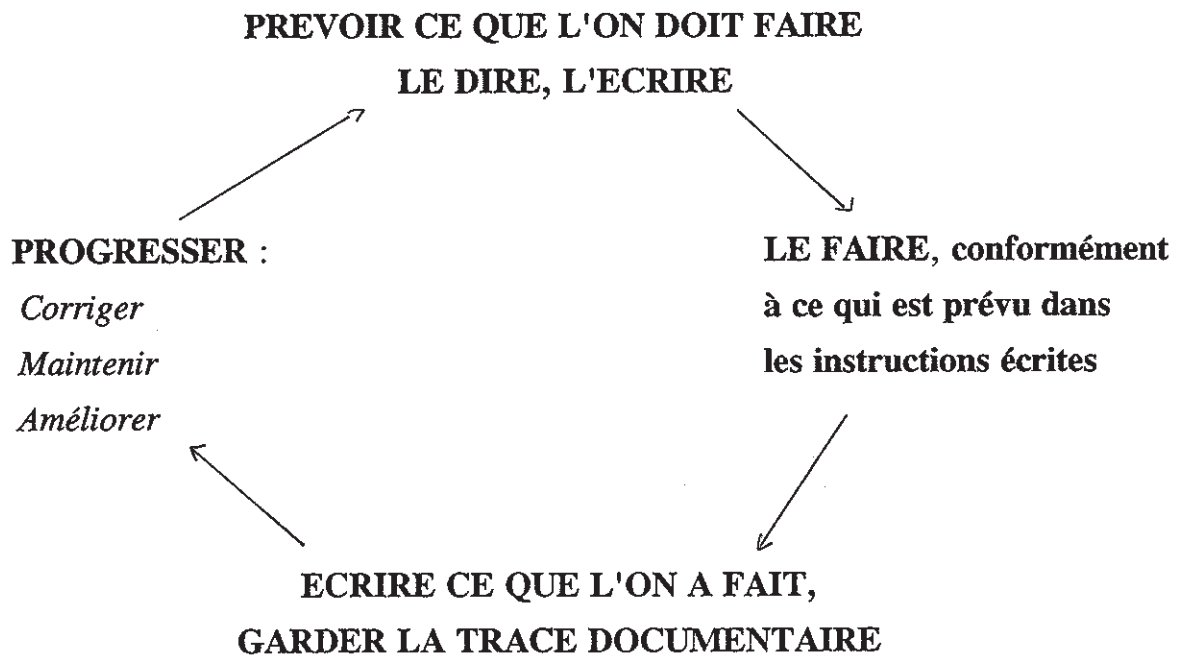
L'Assurance Qualité est en effet plus un *état d'esprit* à créer et à entretenir. Il doit toucher chacune des personnes présentes dans le système production : il faut réapprendre à résoudre les problèmes de Qualité avec toute la rigueur possible et non pas avec des recettes ou des palliatifs. C'est une clause continue de sauvegarde qui accompagne chaque action.

Chacun doit ainsi acquérir la certitude de son intervention (s'assurer lui-même) et en préparer les preuves (en vue de l'assurer aux autres).

Ainsi :

- rien ne doit être laissé au hasard,
- chaque opération doit être validée,
- toute opération doit être réfléchie.(42)

L'organisation de l'Assurance Qualité peut être représentée par un cycle définissant une succession d'étapes obligées.



(29)

Ainsi :

- si les méthodes de travail sont bien définies,
- si chacun connaît bien ses responsabilités et possède les compétences requises,
- si les circuits des pièces et des documents sont bien précisés,

il est certain que si un produit est bon, les suivants le seront aussi.



### **II.3.3 OBJECTIFS ET JUSTIFICATIONS**

L'Assurance de la Qualité dans l'industrie pharmaceutique, comme nous l'avons vu précédemment, consiste à obtenir un **SYSTEME D'ACTION** qui permet d'être **SUR** que les médicaments fabriqués seront de la Qualité définie par le dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (A.M.M.).(43)

Ainsi, pouvons-nous définir les buts que ce système s'efforce d'atteindre dans toute entreprise pharmaceutique :

- amener l'entreprise à s'organiser en fonction des objectifs et des impératifs de l'Assurance Qualité par rapport aux réglementations nationales et internationales,
- fiabiliser tous les maillons relatifs aux activités, en prévenant d'une manière méthodique et systématique les sources de non Qualité, et en minimisant les risques d'erreurs,
- donner les moyens à chacun au sein de l'entreprise de participer pleinement à la démarche de Qualité, en créant un milieu favorable à la motivation et en amenant chacun à se remettre en cause,
- assurer que les médicaments sont conçus et développés en tenant compte des exigences et des recommandations légales françaises et internationales de référence,
- décrire le mode d'accomplissement des tâches avec des documents formalisés, vérifiés, approuvés diffusés et mis à disposition,

- être en mesure de prouver à tout moment qu'on a exécuté les différentes opérations conformément aux documents, afin de certifier que le médicament fabriqué est de Qualité suivie et constante, dans le but de garantir la sécurité du patient,
- identifier les situations préjudiciables à la Qualité et apporter des solutions correctrices,
- rechercher et mettre en place des remèdes à toutes les défaillances techniques observées dans les produits, dans le mode d'exécution des tâches ou dans l'organisation, et vérifier la bonne application de ces remèdes,
- prendre des mesures préventives, en collaboration avec le service concerné, qui interdisent la réapparition de la défaillance constatée.

Cette démarche amène l'Assurance Qualité à s'organiser et à définir et mettre en place les moyens et les instruments nécessaires à son fonctionnement.

L'ensemble des mesures portera sur des rubriques telles que :

- \* la formation du personnel,
- \* la structure et la gestion de la documentation,
- \* l'organisation et la formalisation des règles de fonctionnement et des consignes à suivre au niveau de la Production et du Contrôle,
- \* la qualification des fournisseurs et des sous-traitants,
- \* l'exploitation des défauts de Qualité...etc.

Si la présence d'un système Assurance Qualité est considérée comme "normale" et indispensable au sein d'une entreprise aujourd'hui, son rôle

et sa contribution ne sont pas toujours bien perçus ni même parfois bien compris et acceptés.

Il faut en effet une attitude volontaire et persévérante pour mettre en oeuvre un ensemble d'actions rigoureuses et systématiques, qui doit rencontrer pleinement l'adhésion de l'ensemble des collaborateurs de l'entreprise.

L'Assurance Qualité correspond donc à un système qui se préoccupe essentiellement du futur et qui intervient dès la conception du médicament, à l'inverse du Contrôle Qualité qui se préoccupe essentiellement du présent et du passé.

### **II.3.4 DOCUMENTS INHERENTS A L'ASSURANCE QUALITE**

Les concepts d'Assurance Qualité et de Bonnes Pratiques de Fabrication sont étroitement intriqués. C'est pourquoi le service Assurance Qualité s'appuie sur un certain nombre d'éléments recommandés par le guide des BPF.

Les BPF au chapitre IV en effet, recommandent l'existence d'une documentation claire, d'une grande lisibilité, constamment tenue à jour, afin d'éviter les erreurs inhérentes aux communications verbales et de pouvoir retracer l'historique d'un lot.

"Le fabricant doit disposer de documents préétablis relatifs aux opérations et aux conditions générales de fabrication et de documents particuliers à la fabrication de chaque lot".(34)

Cette documentation permet :

- d'être clair sur ce que l'on veut faire,
- de confirmer que cela a été fait conformément à ce qui a été écrit,
- d'en garder une trace écrite (dossier de production et de contrôle),
- d'examiner les réclamations, les rapports de non conformité et autres problèmes et ainsi d'observer les dérives par rapport à la qualité requise par le biais d'enquêtes internes,
- d'aider à la décision et la prise des mesures correctives nécessaires,
- de donner une vue détaillée des faits présents et passés de l'entreprise.

Un document Assurance Qualité est :

- Initié
- Rédigé
- Vérifié
- Approuvé (12)

L'élaboration et l'application d'un système d'Assurance Qualité ne peut ainsi se concevoir en l'absence de supports d'instructions écrites, créées et appliquées conformément aux principes des BPF.

Le service Assurance Qualité doit notamment participer à la rédaction d'un certain nombre de dossiers originaux.

Certains d'entre eux seront exigés par les autorités compétentes. Ils serviront, d'un côté, à prouver la pertinence des choix d'une entreprise pharmaceutique, lors du développement et de la réalisation d'un médicament; c'est le rôle du dossier d'**Autorisation de Mise sur le Marché** dont nous avons déjà parlé dans le premier chapitre. D'un autre côté, ils permettront de définir l'organisation et la structure de cette même entreprise (**Etat des Lieux, Drug Master File (DMF), Product Master File (PMF)**). D'autres documents permettront de s'assurer de la fiabilité et de la Qualité des prestations des fournisseurs (**Cahiers des Charges**).

Ces différents dossiers ne sont pourtant pas suffisants pour assurer la bonne réalisation des produits pharmaceutiques. Ils servent en effet, principalement de référence et doivent être déclinés sur le terrain pour les méthodes de production et de contrôle.

Les entreprises pharmaceutiques doivent donc posséder un système de documents précis, complet et régulièrement mis à jour, décrivant le fonctionnement, les étapes, l'environnement de la fabrication tels que définis dans les BPF. Ces documents sont les suivant :

- \* les **procédures**,
- \* les **spécifications** relatives aux matières premières et articles de conditionnement,
- \* les **instructions de fabrication et de conditionnement**,
- \* le **dossier de lot**.

### **II.3.4.1 L'état des Lieux**

La IVème Edition des Bonnes Pratiques de Fabrication recommande (34) :

- "Les membres du personnel qui occupent des postes à responsabilités doivent avoir leurs tâches spécifiques détaillées dans des "fiches de fonction" écrites" (chapitre II),
- "Les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer" (chapitre III).

L'ensemble de ces informations sont recueillies, organisées et mises à jour tous les ans dans un document : l'Etat des Lieux.

Ce dossier est une image de la structuration et de l'organisation d'une entreprise pharmaceutique. Il renferme de nombreux documents sur cet établissement, tant du point de vue administratif que technique.

Ainsi, sont abordés des renseignements précis concernant :

- ♦ **L'ENTREPRISE** en elle même (localisation des sites pharmaceutiques ou non, noms des Pharmaciens responsables et assistants, forme juridique de l'entreprise, principaux actionnaires...).

- ♦ **LE PERSONNEL** :

- définition des postes clés,
- organigrammes,
- fiches de fonction,
- nombre de personnes employées en Production, au Contrôle Qualité, en Distribution,
- formations initiales et continues (progression, suivi, validation des formations...),
- exigences et règles en matière de santé et d'hygiène.

♦ **LES ACTIVITES** relatives:

- aux spécialités fabriquées, exportées, envisagées, stoppées,
- aux sous-traitances éventuelles,
- a la production et aux contrôles effectués sur place ou non,
- aux Laboratoires de Mise Au Point Galénique et de Développement.

♦ **LES LOCAUX ET MATERIELS**, avec :

- plans de masse et détaillés de l'usine,
- descriptifs des locaux par forme pharmaceutique,
- plan de circulation,
- procédures générales d'entretien,
- précautions contre les risques de contamination et de confusion,
- descriptif du matériel, nettoyage, validation.

♦ **LE CONTROLE QUALITE** (organisation, laboratoires de contrôle (physico-chimiques, microbiologiques...), échantillothèque...),

♦ **LA DOCUMENTATION** (pour la Production, relative à la Qualité du produit...),

♦ **LES DISPOSITIONS DE DISTRIBUTION, RECLAMATION, RAPPEL DE PRODUITS**,

♦ **L'AUTO INSPECTION**.

### **II.3.4.2 Drug Master File (DMF), Product Master File (PMF)**

Le DMF et le PMF sont des dossiers contenant des informations confidentielles, soumis aux autorités, respectivement américaines (F.D.A.) et canadiennes par le fabricant.(31)

Ils ne sont requis par aucune réglementation et ne sont donc pas obligatoires. Cependant, les renseignements contenus dans un D.M.F. peuvent être le support pour les dossiers suivants :

- 1) un *Investigational New Drug* (I.N.D.),
- 2) un *New Drug Applications* (N.D.A.),
- 3) un *Abbreviated New Drug Applications* (A.N.D.A.),
- 4) un autre *Drug Master File* (D.M.F.),
- 5) une demande d'exportation.(31)

La constitution d'un tel dossier est donc particulièrement importante pour le fabricant au vu de l'exploitation qui peut en être faite par la suite.

Au Canada, les P.M.F. désignent deux notions différentes :

- le **Product Master File** : fiche maîtresse du produit qui concerne des renseignements détaillés sur les installations, les procédés ou les articles employés dans la fabrication d'un produit.
- le **Plant Master File** : fiche maîtresse de Fabrication) contenant des informations qui décrivent les capacités dont dispose une entreprise pour fabriquer les médicaments en question.(31)

Les réglementations américaines et canadiennes ont généralisé les informations contenues dans ces dossiers selon une nomenclature et des types différenciés.



<b>PAYS TYPE</b>	<b>U.S.A. (Drug Master File)</b>	<b>CANADA (Product Master File)</b>
I	Sites de fabrication. Installations procédures et personnel.	Principe actif, description du site et installations où le principe actif est fabriqué.
II	Principes actifs et intermédiaires, matériaux utilisés dans leur fabrication, produit fini.	Matériaux d'emballage.
III	Matériel d'emballage.	Colorants, arômes et autres additifs.
IV	Excipients, colorants, arômes et matériaux utilisés dans leur fabrication.	Produit fini.
V	Autres informations (études précliniques, cliniques)	

(31)

### **II.3.4.3 Les Cahiers des Charges**

Les Cahiers des Charges représentent l'ensemble des spécifications écrites, dûment approuvées et datées, permettant d'établir entre l'acheteur, c'est-à-dire le laboratoire pharmaceutique, et le fournisseur, des relations de partenariat.

Ils doivent être établis pour :

- les achats de matières (matières premières; articles de conditionnement)
- la sous-traitance :
  - \* produits intermédiaires,
  - \* produits finis,

- \* opérations analytiques ou pharmaceutiques sous traitées,
- les apports de matériel pour la Production ou le Contrôle Qualité,
- les prestations de nature intellectuelle.

Un Cahier des Charges est spécifique d'un couple (article ou famille d'article / fournisseur) ou (produit fini ou prestation à caractère pharmaceutique / sous-traitant). Il précise notamment :

- **les spécifications du produit,**
- **les normes de fabrication et de contrôle,**
- **les exigences de conditionnement** (type, taille...),
- **les documents à transmettre** (bulletin d'analyse par exemple...),
- **les programmes de livraison,**
- **le traitement des litiges.**

Le Cahier des Charges n'est pourtant pas un contrat pharmaceutique : il décrit les exigences d'un laboratoire liées à la fourniture d'un service précis, afin que le fournisseur comprenne parfaitement la finalité de la demande de l'acheteur et connaisse les limites des prestations qu'il aura à assumer et à garantir.

Ceci évitera à l'entreprise pharmaceutique des recontrôles fastidieux entraînant des pertes de temps inutiles dans la fabrication du médicament.

Ainsi, afin que la relation Client / Fournisseur soit saine et bonne, les missions et responsabilités de chaque partenaire seront les suivantes :

Pour le client :

- définir clairement le besoin (Cahier des Charges),
- évaluer au préalable le fournisseur (audit),
- établir un contrat (la commande),

- évaluer le fournisseur (système d'évaluation et contrôle de réception).

Pour le fournisseur :

- remplir son contrat (en responsable),
- être à l'écoute du client,
- saisir son besoin,
- s'assurer a priori de la satisfaction de son client par la vérification.(12)

Le Cahier des Charges constitue donc un engagement sur un niveau de Qualité, impliquant une totale transparence et le respect des obligations. C'est l'une des pièces maîtresses de l'**Assurance Qualité Fournisseur**.

#### **II.3.4.4 Les procédures**

La IVème Edition du guide des BPF définit les procédures comme des instructions qui "donnent les indications nécessaires à la réalisation de certaines opérations", les précautions à prendre ou les mesures à appliquer dans un domaine donné, en rapport direct ou indirect avec le médicament.

En effet, l'une des principales caractéristiques des produits pharmaceutiques est d'être d'une qualité suivie et homogène.

Autrement dit, chaque article ou partie d'un lot doit être identique aux autres lots.

Pour atteindre cette qualité, il est donc indispensable de travailler suivant des méthodes bien définies, de façon à ce que toutes les

opérations soient reproduites, à chaque fois, de la même façon, au cours d'un processus d'élaboration.

Actuellement, toute organisation bien structurée doit reposer sur un système de documents auxquels chacun peut et doit se référer dans l'accomplissement de sa tâche.(3)

Ces documents ont surtout pour but de définir avec précision chaque opération et éviter des déviations.

Cependant, ces procédures donnent également des directives et des informations sur la façon d'effectuer une vaste gamme d'opérations qui ne sont pas nécessairement spécifiques à un produit fini ou à un lot de produit particulier.

Nous pouvons citer quelques exemples issus du guide des Bonnes Pratiques de Fabrication qui concernent directement le médicament. Ainsi, "la Réception de chaque matière première ou article de conditionnement doit faire l'objet d'une procédure écrite" (chapitre IV); de même, "des procédures écrites doivent être établies pour le contrôle des produits aux différentes étapes de fabrication" (chapitre IV).

Concernant indirectement le médicament : "des procédures relatives à la santé, à l'hygiène et à l'habillement du personnel" doivent exister (chapitre II); "le matériel de fabrication doit être conçu de façon à permettre un nettoyage facile et minutieux. Il doit être nettoyé selon des procédures écrites détaillées" (chapitre III).

Au point de vue présentation, **une bonne procédure** :

- est claire et pédagogique,
- est cohérente,

est précise sans être bloquante,  
définit bien les responsabilités, les obligations.

Une fois conçue et correctement rédigée, la procédure doit être vérifiée et approuvée par les personnes compétentes et autorisées, directement et indirectement concernées par le document.

Elle est ensuite diffusée aux destinataires choisis par le biais d'un circuit préétabli, géré par le service Assurance Qualité.

Les précédentes versions éventuelles du document sont récupérées par ce même service afin d'éviter la dispersion et l'utilisation de documents périmés.

De plus, la duplication des procédures originales est faite sur du papier spécifique par l'Assurance Qualité, après demande justifiée et acceptation par le pharmacien de ce service..

Le suivi attentif et constant de ces documents, leur mise à jour, nécessitent une gestion rigoureuse, selon des règles précises, de la part de l'Assurance Qualité.

Dès lors, les procédures, organisées selon les spécificités et les besoins de chaque entreprise, apportent de nombreux avantages :

- elles permettent l'application exacte des principaux points des techniques ou méthodes de fabrication décrits dans les Bonnes Pratiques de Fabrication,
- elles évitent les "déviations" ou les "dérives" dans les façons d'opérer en routine,
- elles représentent un excellent moyen de communication et de formation sur les lieux de travail.(3)

Les procédures constituent donc l'IMAGE d'une entreprise puisqu'elles sont l'expression de toutes les mesures prises pour atteindre le niveau de Qualité requis.

Outre les procédures, d'autres documents à la disposition des opérateurs, renseignent sur le déroulement et les opérations de fabrication.

#### **II.3.4.4 Spécifications**

##### **Instructions de fabrication et de conditionnement**

###### **Spécifications**

D'après le guide des BPF de 1993 " *Les spécifications décrivent en détails les exigences auxquelles doivent répondre les produits utilisés ou obtenus au cours de la fabrication. Elles servent de base à l'évaluation de la qualité.* "(chapitre IV)

Ces documents spécifient donc les normes que doivent respecter les différentes matières premières et les produits, et décrivent les analyses à effectuer pour se conformer à ces normes.

Des spécifications écrites précises, dûment approuvées et datées, existent pour les éléments suivants :

- matières premières chimiques
- articles de conditionnement
- produits finis.(41)

##### **Instructions de Fabrication et de Conditionnement (IF et IC)**

"Les instructions de fabrication et de conditionnement décrivent toutes les opérations de fabrication et de conditionnement."(chapitre IV)

Elles informent sur les matières premières nécessaires, les quantités à utiliser, les appareils requis et les opérations et contrôles à effectuer pour fabriquer ou conditionner un lot de produit, conformément à ce qui a été écrit et déposé dans l'A.M.M..

Ces IF et IC doivent ainsi être rédigées et approuvées pour chaque produit, chaque taille de lot à fabriquer et pour chaque type et taille de conditionnement.

L'Assurance Qualité a ensuite pour responsabilités d'une part, de vérifier l'adéquation entre les instructions proposées, les dossiers d'enregistrement et les Bonnes Pratiques de Fabrication et, d'autre part, d'entériner toute modification mineure.

A chaque lancement de fabrication ou de conditionnement d'un lot de produits, une copie conforme des IF et IC de référence est émise, par un service autre que le service utilisateur.

Cette copie conforme, directement reliée à un Dossier de Lot, évite ainsi les falsifications et les corrections intempestives et dissimulées de la part des opérateurs.

Les informations recueillies tout au long de la production d'un lot sont par conséquent garanties authentiques et intégrales.

Ces copies conformes sont utilisées et suivies à chaque étape de la production par les différents opérateurs qui, en apposant leur signature dans les emplacements prévus à cet effet, confirmeront

qu'ils ont effectué correctement, pesée, mesure, vérification, contrôle...

Souvent, un autre emplacement est prévu pour la signature d'une deuxième personne qui confirmera que tout a été fait correctement.

Cette double vérification vigilante instaurée pour les étapes critiques renforce encore la garantie d'obtenir un produit de Qualité, conforme à l'A.M.M..

Ces différentes instructions constituent donc la trame du procédé de production.

De cette façon, au fur et à mesure que se déroulent les opérations de fabrication ou de conditionnement, est élaboré un dossier complet des événements qui se produisent, au moment où ils se produisent.

Ce dossier complet des événements de fabrication constitue le **Dossier de Lot**.

#### **II.3.4.5 Dossier de lot**

Le Dossier de Lot est l'ensemble des documents, disponibles à tout moment, constituant l'historique de la fabrication, du conditionnement, du contrôle et du devenir de chaque lot (expédition, retraitement ou destruction).

"Il doit être constitué pour chaque lot fabriqué et doit être basé sur les éléments correspondants de la formule de fabrication, des instructions de fabrication et des instructions de conditionnement".  
(chapitre IV) (34)



Il est l'image du lot fabriqué et représente un élément essentiel du système Assurance Qualité.

En effet, il regroupe toute la documentation permettant :

- de reconstituer dans son intégralité le déroulement de toutes les opérations de fabrication et de conditionnement effectuées sur un lot,
- de s'assurer que ces opérations ont **effectivement** été réalisées en conformité avec les IF et les IC,
- de s'assurer que le résultat de ces opérations, c'est à dire le médicament, est bien "conforme" aux spécifications et qu'une décision a été prise, quant au devenir du lot.(28)

Il comprend trois parties :

- ❶ le **dossier de fabrication** basé sur les ordres et les instructions de fabrication,
- ❷ le **dossier de conditionnement** basé sur les éléments correspondants des instructions de conditionnement,
- ❸ le **dossier de contrôle** qui rassemble l'ensemble des résultats d'analyses effectuées.

Peuvent également y figurer un certain nombre de documents "annexes" tels que :

- les Ordres de Fabrication (OF) transmis par le Bureau des Fabrications aux agents de maîtrise,
- les feuilles de relevé d'anomalies permettant d'enregistrer tous les évènements inhabituels survenus au cours du cycle de fabrication,
- les fiches de rendement permettant de s'assurer que les opérations se sont déroulées dans de bonnes conditions et ont permis d'obtenir un rendement dans les limites définies (ce qui limite les risques de mélange entre les lots),

- les fiches d'identification et de nettoyage du matériel,
- les fiches de vide de ligne et de nettoyage du matériel.

La pleine valeur et la pleine utilité de ce dossier résident dans la mise à disposition aisée et rapide de toute l'information relative à la fabrication, au conditionnement et au contrôle d'un lot.

Cette mise à disposition permet ainsi :

- de prendre la **décision de libération**, en se basant sur l'évaluation critique de ses différents éléments,
- d'en retrouver facilement l'historique.(28)

Le Dossier de Lot représente par conséquent un moyen indispensable de gestion économique et de maîtrise de la Qualité.

L'ensemble des documents précédents sont des outils essentiels à l'Assurance de la Qualité, puisqu'ils permettent de garantir la répétabilité, la fiabilité et la précision d'une action par rapport à un référentiel choisi (BPF, F.D.A....).

Cependant, il convient de préciser l'évidence suivante : l'Assurance Qualité ne suffit pas pour atteindre l'excellence. Ce système formalise et améliore partiellement l'organisation de l'entreprise.

Ainsi, bien que sa mise en place nécessite au départ des moyens humains et financiers importants, c'est un investissement stratégique indispensable à long terme.

Il nous faut maintenant évoquer l'utilisation des B.P.F. au sein d'une entreprise pharmaceutique. En effet, comme nous l'avons constaté, les concepts d'Assurance de la Qualité et des B.P.F. sont étroitement intriqués l'un dans l'autre et le guide européen représente le quotidien de l'Assurance Qualité pharmaceutique.

### **III APPLICATION DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION (B.P.F.) DANS L'INDUSTRIE PHAMACEUTIQUE**

---

#### **III.1 OBJECTIFS**

#### **III.2 EXIGENCES DES B.P.F..**

III.2.1 Le milieu

III.2.2 Le matériel

III.2.3 Les matières

III.2.4 Les méthodes

III.2.5 La main d'oeuvre

III.2.6 Les documents

### III APPLICATION DES BPF DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

Au travers des données précédentes, nous pouvons définir les B.P.F. comme partie de l'Assurance Qualité qui "garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon des normes de Qualité adaptées à leur emploi et requises par l'Autorisation de Mise sur le Marché". (34).

C'est la partie qui intéresse tous ceux qui travaillent dans l'Industrie Pharmaceutique, dans les services de fabrication, conditionnement, stockage, transport, contrôle et essais de médicaments. Les B.P.F. sont également applicables à des opérations comme par exemple les travaux de nettoyage, d'entretien, ou d'archivage.(41)

Le guide des B.P.F. se veut donc un ouvrage pratique qui évoque le fond et la forme de ce qui doit être envisagé dans une entreprise en matière de Qualité.

Même s'il n'en est pas fait mention expressément dans ce recueil, le patient est la "cible" principale de l'ensemble de ces recommandations étant le premier à pâtir d'un défaut du médicament. Tout concourt donc dans ce guide à satisfaire et à privilégier tout ce qui peut améliorer la sécurité de l'utilisateur du médicament.

Aussi, comme nous l'avons vu précédemment, trois raisons essentielles de l'utilité et du bien fondé des BPF vis à vis du patient, peuvent être dégagées. Nous pourrions même schématiquement les définir comme les raisons d'être de ce guide européen :

1. l'impossibilité pour un patient de détecter un défaut intrinsèque au médicament,

2. une fiabilité contestable des résultats des analyses car :
  - a) seuls les échantillons sont analysés,
  - b) il est impossible de tester 100% du lot.
  
3. la difficulté de détecter un faible taux de constituants défectueux.(41)

Dès lors, suivre les recommandations des B.P.F. revient pour une Industrie Pharmaceutique à s'engager totalement (mais non pas aveuglément) vis à vis du patient en termes d'efficacité et de tolérance.

Si les avantages pour le patient sont indéniables, l'entreprise à elle aussi tout à gagner dans l'accomplissement d'une telle démarche. La difficulté principale reste l'alliance délicate entre productivité et Qualité dont les intérêts peuvent a priori diverger. Ces deux notions s'avèrent cependant complémentaires dans leurs démarches, leur compatibilité s'exprimant par une diminution des défauts et des refus lors de la production des médicaments.

### **III.1 OBJECTIFS**

Quelle que soit l'entreprise pharmaceutique, deux paramètres incontournables animent et guident les choix et les activités des structures Assurance Qualité :

- ❶ la sécurité du patient,
- ❷ le respect et la conformité aux normes nationales et internationales de Production pharmaceutique (G.M.P. et B.P.F.).

Ces paramètres requièrent la participation active et l'engagement de tout le personnel à tous les niveaux de l'entreprise.

L'objectif du producteur, en corrélation avec les B.P.F., est alors double :

- construire la Qualité du produit :
  - assurer la satisfaction des clients
  - assurer la rentabilité de l'entreprise.
- prouver que la Qualité de ce produit est maîtrisée et que tout est mis en oeuvre pour la garantir.(42)

Il est nécessaire de ce fait que toutes les opérations ayant trait à la Production d'un médicament soient définies précisément afin d'éviter les dérives qui ne manqueraient pas de se produire autrement.

La formation continue des opérateurs pourra pallier ces dérives en amenant une prise de conscience sur l'importance de travailler selon les règles définies et d'être constamment attentif et vigilant. Cet état d'esprit équivalent à une remise en cause permanente est cependant long et difficile à acquérir et demande une sérieuse motivation de la part du personnel.

Le respect et l'application des B.P.F. doivent permettre de certifier :

- la conformité du produit au dossier,
- l'homogénéité de chaque lot,

- la reproductibilité d'un lot à l'autre,
- l'historique et la traçabilité de chaque lot.(42)

Cet objectif passe nécessairement par la mise en place d'un certain nombre de mesures prévues dans le premier chapitre du guide des B.P.F. (34). Cette mise en place revient de droit à la responsabilité du service Assurance Qualité qui doit pouvoir garantir que :

- "les opérations de production et de contrôle sont clairement décrites;
- des dispositions sont prises pour que la fabrication, l'approvisionnement et l'utilisation des matières premières et des articles de conditionnement soient corrects;
- tous les contrôles nécessaires des produits intermédiaires ont bien été réalisés, de même que tous les contrôles en cours de fabrication et toutes les validations;
- le produit fini a été convenablement fabriqué et contrôlé selon les procédures définies;
- les médicaments ne sont pas vendus ou expédiés avant que le pharmacien responsable n'ait certifié que le lot de production a bien été fabriqué et contrôlé conformément aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché et de toute réglementation portant sur la production, le contrôle et la libération des Médicaments."

Il ne faut tout de même pas se leurrer, on peut toujours mettre en place les systèmes les plus performants et les plus fiables possibles, il existera invariablement des dérives dues à la routine qui s'installe inmanquablement lors d'un travail répétitif.

Quoi qu'il en soit l'ensemble des mesures recommandées par le guide des B.P.F. s'applique dans chacun des 5 domaines retrouvés dans une entreprise pharmaceutique :



- **Les MATIERES**

Normes concernant la Qualité, le contrôle, l'étiquetage et le stockage des matières premières et des produits finis.

- **Les METHODES**

Procédures écrites et validées, instructions de fabrication et de conditionnement.

- **La MAIN D'OEUVRE**

Qualification, formation et motivation des hommes.

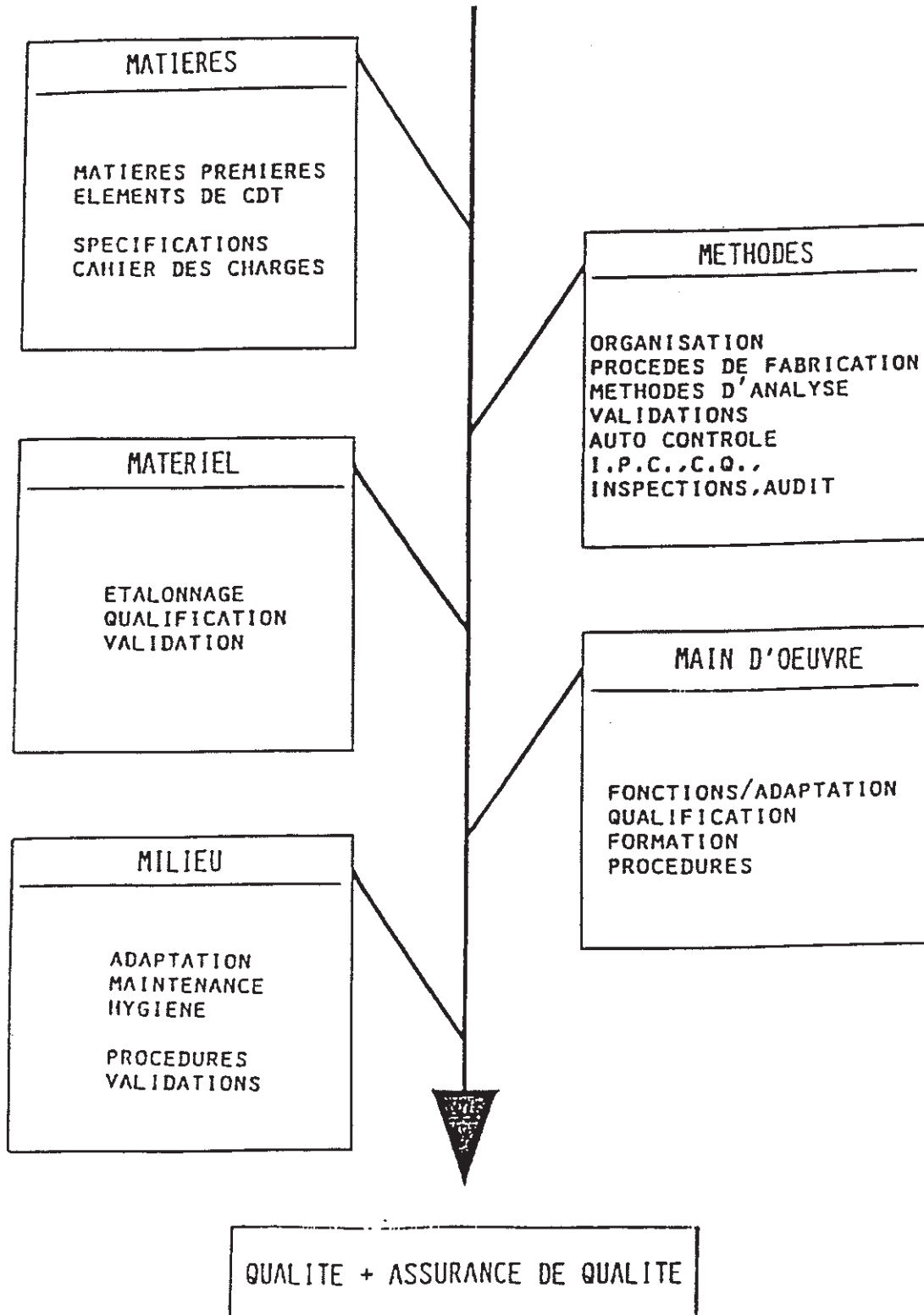
- **Le MATERIEL**

Qualification, entretien, maintenance et nettoyage.

- **Le MILIEU**

Agencement, atmosphère, accès et entretien et nettoyage des locaux (43).

UN MEDICAMENT DE QUALITE ASSUREE



(document interne)

## **III.2 EXIGENCES DES B.P.F.**

La 4ème Edition du guide des B.P.F. s'attache à définir les éléments essentiels devant être pris en compte impérativement par les industriels.

Pour préciser les conditions d'application de ces recommandations, nous allons approfondir quelques points qui nous paraissent importants au travers des 5 domaines précédemment présentés décrits, appelés les 5 M, c'est à dire Milieu, Main d'oeuvre, Méthodes, Moyens, Matières.

### **III.2.1 LE MILIEU**

Les événements marquants après la visite d'un établissement restent généralement liés au milieu au niveau notamment de l'espace, de l'agencement, de la propreté, ou encore de l'organisation.

D'ailleurs, les responsables des audits constatent souvent une corrélation entre l'état de l'environnement dans les zones de travail et l'organisation fonctionnelle de l'entreprise.

Ainsi, si dès leur arrivée sur les lieux à inspecter, ils repèrent des éléments insolites (entassement de fûts vides, papiers au milieu de la pelouse...), ils ne sont aucunement surpris de retrouver très vite le même genre de détails à l'intérieur, et de constater la même "pagaille" au sein de l'organisation.

Le milieu représente donc l'image d'une industrie, une des premières perçues par l'extérieur.

De plus, ce milieu dans lequel le personnel évolue et s'épanouit, contribue fortement à créer une certaine ambiance plus ou moins

propice au travail, chacun ayant besoin d'un espace adéquat pour s'exprimer. Le cadre de travail s'avère ainsi un élément essentiel à la Qualité d'une opération de fabrication, de contrôle, de conditionnement ou autre.

C'est pourquoi le guide des B.P.F. insiste sur certains éléments sur lesquels doit porter la vigilance des industriels.

Ainsi, les bâtiments affectés à la fabrication, au conditionnement et au stockage doivent être adaptés aux opérations qui s'y déroulent. Ils devront avoir été étudiés et réalisés pour que les différentes opérations de production, l'entretien et le nettoyage soient faciles à effectuer.

La conception et l'agencement des locaux doivent permettre de réduire et d'éviter au maximum les risques de :

- confusion,
- mélange,
- contamination,
- omission,
- altération des produits.

La prévention de ces cinq paramètres représente d'ailleurs une des propositions développées dans le guide des B.P.F. : tout au long de cet ouvrage effectivement, il est fait état des précautions à prendre pour limiter voire supprimer les risques encourus par la présence d'un de ces facteurs de risque. Ceux-ci doivent donc être étudiés et traités avec le plus grand soin du fait des dangers potentiels qu'ils peuvent faire encourir aux patients.

Des circuits simples, des activités séparées, des zones bien définies et protégées contre les agressions diverses représentent autant d'éléments qui peuvent contribuer à minimiser ces risques.

Pour ce faire, les bâtiments doivent être spacieux, maintenus propres, en bon état et bien rangés. Ils doivent de plus empêcher au mieux l'entrée d'animaux et comprendre des conditions d'éclairage, de température, de pression, d'humidité et de ventilation appropriées selon les zones et les opérations effectuées.

Bien sûr, un aménagement idéal implique des investissements importants qui ne peuvent parfois se faire qu'en plusieurs années, ou qui se révèlent impossibles.

Ainsi :

**3.18** Les zones de stockage doivent être de taille suffisante pour permettre un stockage ordonné des différentes catégories de produits.

**3.19** Les zones de stockage doivent être conçues et adaptées en vue d'assurer de bonnes conditions de stockage. En particulier, elles doivent être propres et sèches et maintenues dans des limites acceptables de température. Les conditions spéciales de stockage éventuellement requises (par exemples température, humidité) doivent être respectées, mesurées, contrôlées.

Ces zones doivent permettre une gestion efficace et ordonnée des différentes catégories de produits stockés en vue de permettre une rotation appropriée des stocks :

- règles FIFO (First In First Out),
- séparation des matières premières, articles de conditionnement, articles non soumis à contrôle,
- séparation des articles acceptés,
- séparation des articles en quarantaine,
- séparation des articles refusés ou retournés . (42)

**3.8** L'agencement de l'espace réservé à la fabrication et au stockage en cours de production doit permettre de ranger de façon ordonnée et logique le matériel et les produits afin que les risques de confusion entre les médicaments ou leurs constituants soient

minimum, d'éviter la contamination croisée et de diminuer le risque d'omission ou d'erreur dans le déroulement de toute étape de fabrication ou de contrôle.

**3.14** Aux endroits où la poussière est libérée (par exemple lors de l'échantillonnage, de la pesée, du mélange, de la fabrication et du conditionnement de formes sèches) il convient de prendre des dispositions spécifiques pour éviter les contaminations croisées et faciliter le nettoyage.

**5.16** L'accès aux zones de fabrication doit être limité au personnel autorisé.

Des procédures écrites concernant le nettoyage, la désinfection, l'entretien, la surveillance de l'environnement, l'élimination des déchets ... seront définies, mises en place et appliquées.

### **III.2.2 LE MATERIEL**

Les caractéristiques du matériel déterminent et conditionnent bon nombre de paramètres essentiels à la production des médicaments.

Ainsi, la conception, la fabrication et l'implantation du matériel doivent être adaptées aux opérations pharmaceutiques de production, conditionnement et stockage (43). De plus les surfaces en contact avec les matières en cours de production ne doivent pas agir sur la pureté ou la qualité des produits.

Une fois le matériel mis en place, il doit être qualifié, calibré, contrôlé et les appareils de mesures étalonnés à intervalle de temps régulier et selon des procédures écrites.

De plus, il doit être maintenu propre et en bon état pour ne pas porter atteinte à la Qualité des produits fabriqués.

3.35 Les opérations de réparation et d'entretien ne doivent présenter aucun risque pour les produits.

3.36 Le matériel de fabrication doit être conçu de façon à permettre un nettoyage facile et minutieux.

3.41 Le matériel de mesure, de pesée, d'enregistrement et de contrôle doit être étalonné et vérifié à intervalle définis et par des méthodes appropriées.

3.44 Le matériel défectueux doit être retiré des zones de production et de contrôle ou au moins clairement étiqueté en tant que tel.

Des procédures écrites et validées de nettoyage, d'entretien et de maintenance doivent être appliquées pour chaque appareil qui le nécessite.

### **III.2.3 LES MATIERES**

Pour un médicament, les matières constituent tout ce qui entre dans sa composition (principe actif, excipients), mais également tout ce qui est transformé pendant la fabrication (les solvants par exemple), ou utilisé pour le conditionnement, le stockage et l'expédition.(43)

Les caractéristiques qualitatives et quantitatives des matières premières et articles de conditionnement sont définies dans le dossier de demande d'Autorisation de mise sur le Marché. Dès lors l'importance du choix des fournisseurs et de la qualité de leurs prestations apparaît car de leur rigueur découle en partie la sécurité du patient, en terme de tolérance et de pureté du produit fini. Mais d'une manière plus technique, des corps de gélules trop épais, des boîtes pour conditionnement primaire dont le rainage est inadapté, risquent de ne pas "passer" sur les machines de production et donc d'être rejetés entraînant toujours une possibilité de rupture d'approvisionnement.

Ainsi l'importance d'un contrat ou cahier des charges passé entre le fournisseur et l'industriel est indéniable. De plus, l'agrément d'une entreprise pharmaceutique, ISO, B.P.F., G.M.P. ou autre, exige invariablement celui de ses partenaires. Cet état de fait conditionne par conséquent le choix des fournisseurs.

Pour les B.P.F., les matières premières et les articles conditionnement doivent répondre à des critères de Qualité précisément définis dans des fiches de spécifications, en conformité avec le dossier du Médicament.(42)

4.11 Les spécifications pour les matières premières et les articles de conditionnement primaires ou imprimés doivent comporter, en fonction des cas :

- a) Leur description, y compris :
  - Le nom utilisé dans l'établissement et le numéro de code interne;
  - La référence, le cas échéant, à une monographie de la pharmacopée;
  - Le nom des fournisseurs agréés et, si possible, le producteur d'origine des produits;
  - Un spécimen des articles de conditionnement imprimés,
- b) Des instructions pour l'échantillonnage et le contrôle ou les références des produits correspondantes.
- c) Les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec les limites d'acceptation.
- d) Les conditions et les précautions de stockage.
- e) La durée maximale de stockage avant recontrôle.

Par la suite, ces matières subissent une série d'opérations de production rigoureuses dans leurs applications, étant bien entendu que chaque lot de matière sera traité séparément, afin de limiter les risques de mélange et de contamination :

- **la réception** qui est enregistrée soigneusement et doit comprendre un contrôle de la conformité et de l'intégrité de la commande ainsi qu'une identification interne.



5.4 Les récipients endommagés ou tout autre incident qui pourrait porter atteinte à la Qualité d'un produit doivent être détectés, notés et signalés au contrôle de la Qualité.

- **le blocage en quarantaine**, physique ou administrative après réception ou fabrication jusqu'à la décision d'acceptation ou de refus, qui conditionne leur libération pour la production ou la distribution.
  
- **les opérations de prélèvements** effectuées par des représentants formés et qualifiés du Contrôle de la Qualité. Ces échantillonnages doivent être faits selon des plans spécifiques et validés pour chaque matière précisant :
  - \* les méthodes,
  - \* le nombre d'échantillons prélevés, défini statistiquement,
  - \* le matériel et les récipients utilisés,
  - \* l'identification des prélèvements,
  - \* la quantité à prélever,
  - \* les conditions extérieures au prélèvement, (atmosphère, flux laminaire, tenue de l'opérateur...),
  - \* les conditions de stockage.

Toutefois, certains prélèvements se retrouvent délégués, soit au fournisseur après validation et pour des matières précises (gélules, films pour conditionnement primaire...), les conditions de prélèvement figurant alors sur le cahier des charges, soit aux opérateurs de production, pour des raisons de commodité évidente lors des contrôles en cours de production. Là encore des instructions précises établissent les règles à respecter.

6.14 Les échantillons de matières premières doivent être conservés aussi longtemps que sont conservés les échantillons des produits finis fabriqués avec ces lots.

- l'acceptation ou le refus par le Contrôle de la Qualité et l'étiquetage conformément au système en vigueur. Cet étiquetage doit permettre, outre l'identification, de connaître le statut du produit :

- \* sous contrôle,
- \* contrôlé - accepté,
- \* contrôlé - refusé,

Les produits refusés seront détruits ou retournés au fournisseur selon les cas.

5.7 Tous les produits doivent être stockés dans les conditions appropriées établies par le fabricant et de façon ordonnée en vue de permettre une séparation des lots et une rotation des stocks.

5.31 Seules peuvent être utilisées en fabrication les matières premières qui ont été libérées par le département du contrôle de la Qualité et qui sont en cours de validité.

### III.2.4 LES METHODES

Les matières étant stockées, les appareils de production qualifiés, le fonctionnement de l'organisation qui aboutit à la distribution de produits finis doit être défini avec précision.

L'ensemble doit être géré rationnellement selon des règles, méthodes et procédures propres à chaque entreprise.

L'organisation générale doit ainsi être conçue de telle sorte que :

- la technique soit maîtrisée,
- soient apportées les preuves,
- soient évités les risques de confusion, omission, et contamination.(43)

Le process de fabrication défini dans l'Autorisation de Mise sur le Marché sert de référence lors de la mise en place des méthodes de Production. Dès lors, au niveau de la fabrication et du conditionnement, des instructions précises et détaillées doivent indiquer tout ce qu'il convient de faire, d'utiliser et de vérifier pour s'assurer que les produits finis répondent aux critères prédéfinis.

Ces instructions de fabrication et de conditionnement doivent être spécifiques à chaque produit et à chaque taille de lot à fabriquer.

On y retrouve :

- la formule de fabrication,
- le matériel à utiliser,
- les méthodes de travail,
- les contrôles in process,
- les précautions particulières.(42)

Chapitre 5 Les phases critiques des procédés de fabrication doivent être périodiquement revalidées.

5.22 Lors de l'adoption d'une nouvelle formule de fabrication ou d'une nouvelle méthode de préparation, il convient de démontrer qu'elle satisfait à la production de routine et que le processus choisi, avec les produits et le matériel prévus, donne systématiquement un produit de Qualité requise.

5.23 Il convient de valider toute modification importante du processus de fabrication, y compris au niveau du matériel ou des produits, lorsque cette modification peut affecter la Qualité du produit ou la reproductibilité du processus.

Toutes les étapes de production qui sont situées entre les phases de la fabrication proprement dites doivent être traitées au même titre que les autres. Ainsi en est - il pour :

- le nettoyage,
- le vide de ligne,

- les manutentions de produits de la réception des matières à la distribution des produits finis,
- le contrôle des détecteurs, sondes et autres appareils de mesure,
- les contrôles de l'environnement.

5.9 Des produits différents ne doivent pas faire l'objet d'opérations de fabrication simultanées ou consécutives dans le même local, à moins qu'il n'y ait aucun risque de mélange ou de contamination.

5.11 Lorsque des substances ou des produits secs sont utilisés, des précautions particulières doivent être prises en vue d'éviter la production et la dissémination de poussières.

5.12 A tout moment de la production, tous les produits, les récipients contenant du vrac, le matériel le plus important et, le cas échéant, les locaux utilisés, doivent être étiquetés ou identifiés par tout autre moyen en indiquant le nom du produit fabriqué, son dosage si nécessaire et le numéro de lot [...].

Les opérations de conditionnement doivent être menées en prêtant une attention particulière à la bonne identité et à la présence de tous les articles de conditionnement utilisés ainsi qu'aux opérations d'impression et d'étiquetage.

5.57 A la fin d'une opération de conditionnement, tout article non utilisé et portant le numéro du lot doit être détruit et cette destruction enregistrée. [...]

6.18 Tous les contrôles en cours de fabrication, y compris ceux qui sont effectués en zone de production par du personnel de production, doivent être réalisés selon des méthodes approuvées par le contrôle Qualité et les résultats faire l'objet de comptes rendus.

Ces contrôles permettent de prévenir les dérives éventuelles survenant au cours du process de fabrication. Il en va de même pour l'évaluation des rendements intermédiaires et finaux qui sont

comparés avec ceux attendus. Tout écart constaté en dehors des limites fixées doit être analysé.

A la fin des opérations de fabrication, les contrôles sur le produit fini doivent suivre des procédures écrites conformément aux Bonnes Pratiques de Laboratoire. Les résultats et rapports d'analyse obtenus doivent être conservés.

6.15 Les méthodes d'analyse doivent être validées. Tous les contrôles décrits dans l'autorisation de mise sur le marché doivent être effectués conformément aux méthodes approuvées.

Un **dossier de lot de fabrication** sera rédigé pendant le processus de fabrication et de conditionnement, décrivant l'historique des opérations de Production et regroupant tous les enregistrements et documents de travail paraphés par les opérateurs concernés, ainsi que les anomalies éventuelles et les rendements. De plus, tous les résultats du laboratoire de contrôle devront y figurer.

Ce dossier servira au contrôle de la Qualité pour juger de la bonne exécution du travail.

### **III.2.5 MAIN D'OEUVRE**

Une entreprise peut disposer du matériel le plus performant, de matières de Qualité et de pureté conformes, de méthodes écrites et parfaitement validées, sans un personnel compétent et motivé, il sera difficile d'arriver à des résultats parfaitement reproductibles dans le temps et à des produits sans défauts.

Ainsi, il faut que l'entreprise s'assure que l'ensemble de son personnel a les moyens d'assumer avec efficacité la mission qui lui a été confiée,

et la capacité de s'adapter à l'évolution des techniques et des exigences légales.

Ce personnel doit également posséder une expérience professionnelle d'un bon niveau permettant de garantir que toutes les opérations humaines se feront avec sécurité pour la Qualité des produits fabriqués.

2.8 Le personnel doit recevoir, initialement puis de façon répétée, une formation comprenant les aspects théoriques et pratiques du concept d'Assurance de la Qualité et de bonnes pratiques de fabrication. Le fabricant doit assurer la formation de tout le personnel appelé à pénétrer dans les zones de production ou dans les laboratoires de contrôle...[...].

Cette formation est le meilleur moyen de faire passer le message B.P.F. notamment au niveau des règles liées à l'hygiène, à la sécurité, à la santé et à l'habillement approprié du personnel.(6)

2.9 A côté de cette formation de base sur la théorie et la pratique des bonnes pratiques de fabrication, les membres du personnel nouvellement recrutés doivent recevoir une formation appropriée aux tâches qui leur sont attribuées. Leur formation continue doit être assurée et son efficacité pratique périodiquement évaluée [...].

Cette formation continue permet :

- d'augmenter les performances de chacun au niveau de l'emploi occupé,
- d'assurer le transfert des connaissances au personnel pour l'amener à mieux se comporter sur les lieux de travail, dans le respect des B.P.F.,
- de modifier les comportements individuels par l'acquisition de connaissances, entraînant de ce fait un changement d'attitude de la part de l'individu.(6)

### III.2.6 DOCUMENTS

Comme nous avons pu le constater dans les parties précédentes, les Bonnes Pratiques de Fabrication insistent sur la nécessité de disposer d'informations écrites afin d'éviter les erreurs inhérentes aux communications verbales.

Chapitre 4 De bon documents sont un élément essentiel du système d'Assurance Qualité [..]. Les spécifications, les formules de fabrication, les instructions de fabrication et de conditionnement, les procédures et les relevés, comptes - rendus et enregistrements couvrant les différentes opérations de fabrication ne doivent pas contenir d'erreur et doivent être disponibles par écrit et tenus à jour.

Cet ensemble de documents couvre avec plus ou moins de détails le process de fabrication de tous les médicaments produits dans l'entreprise, et décrit toutes les opérations effectuées en rapport avec l'organisation et le fonctionnement de l'entreprise sur le plan humain, de l'appareillage et de l'environnement.

Cette documentation nous intéresse particulièrement puisque c'est à partir de là qu'est construit le Dossier Maître.

Si les B.P.F. orientent désormais rigoureusement les choix et les attitudes de l'industriel dans la C.E.E., il n'en reste pas moins que leur application ne suffit pas à l'obtention de marchés extra-européens. Les normes et les critères d'autorisation de mise sur le marché, en vigueur dans ces pays, peuvent effectivement présenter des divergences bien que le fond reste équivalent.

Cette politique a souvent pour but de protéger et privilégier les industries autochtones en les isolant derrière des "tranchées législatives" particulièrement imperméables et difficiles à franchir. Tant que des accords d'harmonisation ne seront pas intervenus entre les principaux pays producteurs, cette tendance ne peut qu'aller en s'aggravant. En effet, l'homogénéité des critères à travers les pays constitue un des garants de l'exportation des médicaments.(25)

C'est donc à un parcours long et exigeant que doit se préparer toute industrie désireuse de se positionner sur un marché "étranger".

Ce terme d'"étranger" recouvre en fait des pays bien spécifiques à savoir les Etats Unis, le Japon ou encore le Canada, les pays africains et asiatiques (autres que le Japon) étant encore largement en retard sur le plan de la législation pharmaceutique.

Une étude juridique approfondie doit tout de même y être menée avec le plus grand soin (le plus difficile étant, semble t-il, d'obtenir dans ses pays les textes législatifs en vigueur se rapportant au domaine pharmaceutique).

Nous allons d'ailleurs restreindre volontairement notre propos sur les USA, référence incontestable en matière d'agrémentation d'un médicament.

Ainsi, il est donc fondamental, avant de s'engager dans le long processus conduisant au marché américain, de bien connaître les



tenants et les aboutissants d'une telle démarche, notamment ceux qui vont intéresser et concerner directement l'ensemble des personnes de l'unité de production : la *pre - approval inspection*.

## **IV LA PRE-APPROVAL INSPECTION**

---

### **IV.1 LES DIFFERENTES ETAPES DE L'AGREMENTATION F.D.A.**

### **IV.2 LES G.M.P., BASE DE L'AGREMENTATION F.D.A.**

IV.2.1 Bref historique

IV.2.2 G.M.P. / B.P.F.

### **IV.3 L'INSPECTION F.D.A.**

IV.3.1 Préparation d'une *pre-approval inspection*

IV.3.1.1 Planning à long terme

IV.3.1.2 Planning à court terme

IV.3.1.3 Equipe d'accompagnement

IV.3.2 Les points clés d'une *pre-approval inspection*

IV.3.2.1 La documentation

IV.3.2.2 L'environnement

IV.3.3 Déroulement de l'inspection

IV.3.4 Conclusion de la *pre-approval inspection* : *wrap-up meeting*

IV.3.5 Echechs et *pre-approval-inspection*

## *IV LA PREAPPROVAL INSPECTION*

Une vingtaine de Médicaments français, auxquels s'ajoutent 5 vaccins de Pasteur - Mérieux ont déjà franchis l'Atlantique, une vingtaine sur ... quelques milliers! (25).

Bien sûr, certains ne seront jamais candidats. Mais pour ceux qui le seront, l'obtention de l'agrément F.D.A. s'apparente à une véritable "quête du Graal" parmi les méandres administratifs américains, entre les conditions innombrables à satisfaire et les procédures méticuleuses à suivre. Ainsi, pour partir à la conquête de l'Amérique il ne faut négliger ni son temps ni sa peine ni un investissement conséquent.

Un tel processus s'avère donc extrêmement long et couteux moralement, physiquement et financièrement et demande d'accepter des contraintes particulièrement lourdes. Il faut savoir en effet que la durée moyenne d'approbation pour les 62 médicaments (dont 4 français) approuvés en 1994 était de 19 mois et que les "honoraires" demandés, pour le premier agrément d'une molécule originale, s'élèvent à plus de 100000 dollars (25).

Pourtant, cette monopolisation d'énergie et de moyens est loin d'être vaine et deux enjeux de taille stimulent la volonté des industriels européens :

❶ **la renommée considérable** apportée par l'agrément de la F.D.A..

D'ailleurs c'est un atout supplémentaire de poids dans les pays où le médicament a déjà été enregistré, mais plus encore face à ceux où l'agrément est en cours. Ainsi pour les pays anglo-saxons ou pour le Japon cet agrément

est une marque de prestige facilitant et accélérant d'autant la reconnaissance des médicaments agréés dans ces pays.(25)

- ② la perspective d'un marché considérable, d'autant plus que les prix sont libres aux Etats-Unis.

Ces deux arguments soulignent donc l'intérêt considérable pour un laboratoire à vouloir prospecter sur le marché américain. Il nous faut maintenant nous intéresser au parcours qu'une entreprise doit accomplir pour obtenir cette accréditation tellement recherchée et convoitée.

**LES MEDICAMENTS FRANÇAIS  
QUI ONT OBTENU L'AGREMENT DE LA F.D.A. \***

<i>LABORATOIRE</i>	<i>PRODUIT</i>	<i>A.M.M. (Date de la 1ère obtention)</i>	<i>F.D.A.</i>
<b>FOURNIER</b>	Lipanthyl	1974	1993
<b>GUERBET</b>	Hexabrix	1979	1985
<b>LIPHA SANTE</b>	Glucophage	1959	1994
<b>PIERRE FABRE</b>	Navelbine	1989	1994
<b>RHONE-POULENC RORER</b>	Cérubidine	1967	1980
	Flagyl	1959	1981
	Lovenox	1987	1993
	Phénergan	1947	1956
	Profénid	1985	1986
	Sectral	1975	1985
	Surmontil	1960	1979
<b>ROUSSEL</b>	Claforan	1980	1977
	Topicorte	1968	1981
<b>SANOFI</b>	Calciparine	1965	1980
	Cordarone	1968	1985
	Dépakine	1967	1978
	Ticlid	1978	1991
	Tranxène	1971	1972
<b>SERVIER</b>	Coversyl	1988	1994
	Fludex	1974	1983
	Pondéral	1963	1972
<b>SYNTHELABO</b>	Kerlone	1982	1991
	Primpéran	1964	1980
	Stilnox	1987	1992

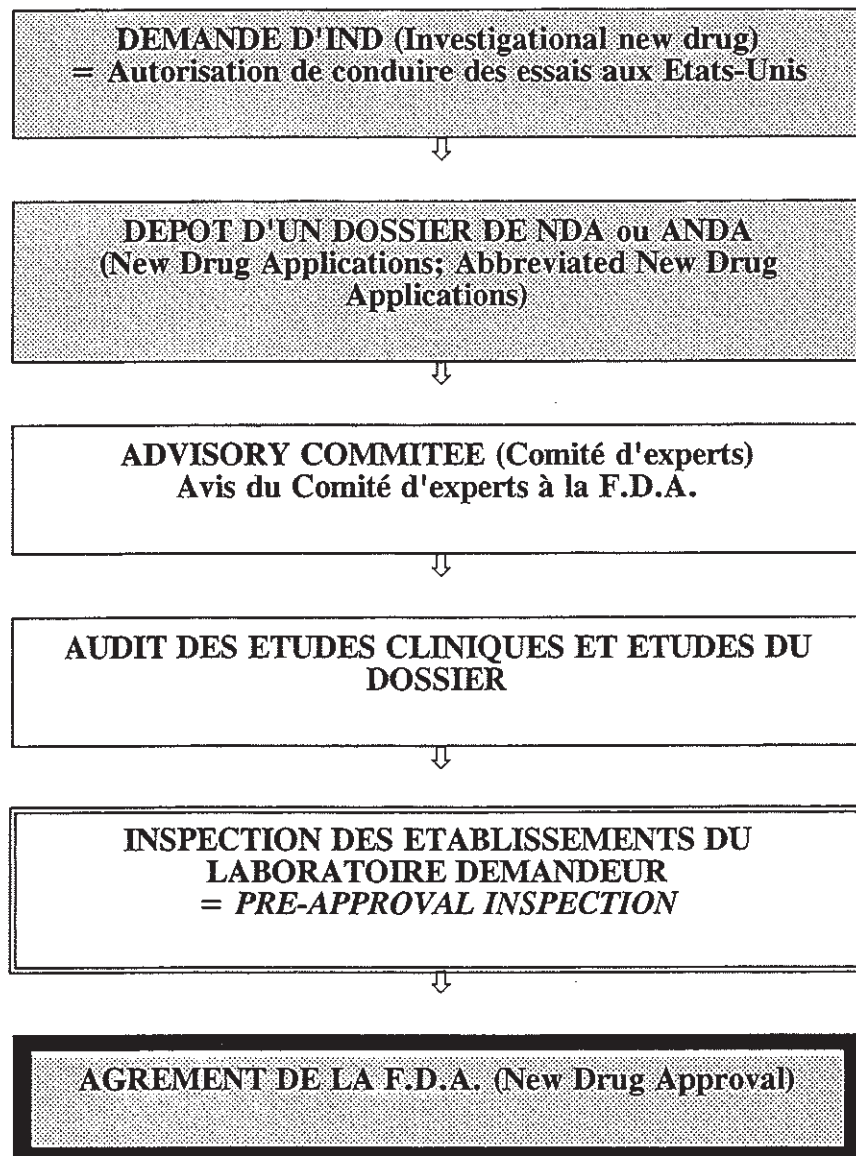
(25)

\* Ne sont pas inclus les médicaments retirés du marché en France, hospitaliers exclusifs et très spécialisés

## IV.1 LES DIFFERENTES ETAPES DE L'AGREMENTATION F.D.A.

La *pre - approval inspection*, que l'on pourrait traduire par "Inspection avant approbation", fait partie d'un tout : elle se situe dans la suite logique d'une série d'étapes incompressibles et obligées, mises en place par la F.D.A. dont le premier travail est de protéger la santé des consommateurs américains.

Ces étapes peuvent être schématisées de la façon suivante :



La procédure d'agrément débute par l'obtention de l'IND (Treatment Investigational New Drugs) qui correspond à l'autorisation de conduire des essais pour le produit aux Etats-Unis. En effet, il est de "bon ton" qu'une étude de phase III contre placebo ou produit de référence, au minimum, ait été menée dans ce pays (25). Elle servira à prouver l'efficacité et la tolérance du produit sur une population américaine de quelques centaines d'individus parfois.

Malgré le prix exorbitant d'une telle étude, qui a d'ailleurs le plus souvent déjà été réalisée pour les besoins du dossier d'A.M.M., cette démarche est pleinement appréciée par la F.D.A. qui ne s'engage pourtant pas à ce stade, faisant seulement office de conseil.(25)

Nous pourrions nous demander la nécessité de pratiquer une telle étude sur le sol U.S.; il paraît en effet difficile de concevoir des différences notables entre les facteurs biologiques et pharmacologiques des populations américaine et européenne. Sans doute est-ce le signe évident d'un cloisonnement des différentes règles étatiques. Certains laboratoires n'hésitent pas ainsi à conduire de front des développements cliniques dans différents pays, dont les U.S.A., afin d'accélérer la commercialisation de leur produit sur le plan international.

Quoi qu'il en soit, après ces études, un dossier (*Submission*) de NDA (New Drug Applications) ou A.N.D.A. (Abbreviated New Drug Applications) est déposé à la F.D.A. qui désigne un *Advisory Comitee*, comité d'experts indépendants, en nombre impair, qui reçoit le laboratoire demandeur. Ce comité donne ensuite son avis à la F.D.A., avis qui bien que consultatif est suivi dans la plupart des cas.(25)

## **ERRATUM : cette page remplace la page initiale.**

Une étape tout à fait surprenante est la réunion du comité d'experts en public. N'importe quel citoyen américain peut ainsi y assister et bien sûr, il n'est pas rare que des laboratoires concurrents viennent y puiser une mine d'informations, surtout quand les produits présentés sont nouveaux (cette séance est même disponible sur cassette vidéo!).(25)

Cette enquête approfondie et minutieuse, peut demander des mois : la longueur du processus s'explique par les lourdes contraintes imposées telles que la vérification des études françaises.

Durant cette enquête, la F.D.A. a tout le loisir de demander des explications supplémentaires au laboratoire demandeur. Celui-ci dispose alors d'un délai pour répondre, délai qui varie selon le dossier déposé (N.D.A., A.N.D.A.).

Enfin, une inspection de tous les établissements qui participent à la fabrication, au conditionnement et aux essais de la forme médicamenteuse est effectuée. La F.D.A., par le biais de ces inspecteurs, pourra d'une part vérifier que l'ensemble des établissements en cause sont en conformité avec les G.M.P., et d'autre part, contrôler l'adéquation entre les informations contenues dans les dossiers déposés et ce qui est fait effectivement "sur le terrain".

Ces inspections sont de deux types :

- *la pre - approval inspection,*
- **l'inspection G.M.P. de routine** (règle : une fois tous les 2 ans), qui contrôlera et fera respecter la réglementation.

Il existe ainsi plusieurs déclencheurs d'une inspection G.M.P. de la F.D.A. :

- ANDA / NDA
- PLA : Pre - approval Letter Applications,



Une étape tout à fait surprenante est la réunion du comité d'experts en public. N'importe quel citoyen américain peut ainsi y assister et bien sûr, il n'est pas rare que des laboratoires concurrents viennent y puiser une mine d'informations, surtout quand les produits présentés sont nouveaux (cette séance est même disponible sur cassette vidéo!).(25)

Cette enquête approfondie et minutieuse, peut demander des mois : la longueur du processus s'explique par les lourdes contraintes imposées telles que la vérification des études françaises.

Durant cette enquête, la F.D.A. a tout le loisir de demander des explications supplémentaires au laboratoire demandeur. Celui-ci dispose alors d'un délai pour répondre, délai qui varie selon le dossier déposé (N.D.A., A.N.D.A.).

Enfin, une inspection de tous les établissements qui participent à la fabrication, au conditionnement et aux essais de la forme médicamenteuse est effectuée. La F.D.A., par le biais de ces inspecteurs, pourra d'une part vérifier que l'ensemble des établissements en cause sont en conformité avec les G.M.P., et d'autre part, contrôler l'adéquation entre les informations contenues dans les dossiers déposés et ce qui est fait effectivement "sur le terrain".

Ces inspections sont de deux types :

- *la pre - approval inspection*,
- **l'inspection G.M.P. de routine** (règle : une fois tous les 2 ans), qui contrôlera et fera respecter la réglementation.

Il existe ainsi plusieurs déclencheurs d'une inspection G.M.P. de la F.D.A. :

- ANDA / NDA
- PLA : Product Licence Applications,

- contrat militaire U.S.,
- plainte des consommateurs (37).

Toutes ces étapes étant victorieusement franchies, l'agrément est enfin accordée au laboratoire candidat. Cependant, cet avis favorable ne signifie aucunement que ce dernier est au bout de ses peines. En effet la F.D.A. :

- exige d'approuver l'ensemble des documents promotionnels du médicament,
- impose une pharmacovigilance sur tout événement concernant le produit (25). Ces événements même exceptionnels seront pris en compte par cet organisme et retranscrits la plupart du temps sur l'équivalent du Vidal aux U.S.A..

Par la suite, toute information sur une modification, susceptible d'apporter des changements de Qualité du médicament agréé doit être approuvée par la F.D.A.. Il en va ainsi au niveau :

- **des matières premières :**
  - \* spécifications,
  - \* changement de méthodes d'analyse,
  - \* changement de méthodes de synthèse,
  - \* changement de locaux de fabrication ou d'essai.
- **du produit suivi :**
  - \* changement de matière,
  - \* changement de spécification,
  - \* changement de locaux de production,
  - \* changement de méthodes de production ou de contrôle,
  - \* changement de conteneur ou de système de fermeture,
  - \* extension de la date de péremption,

- \* nouvelle procédure de retraitement.

- de l'étiquetage :

- \* changement d'étiquetage.(37)

La F.D.A. couvre donc tout ce qui touche de près ou de loin les médicaments qui ont été agréés. Elle s'appuie pour ce faire sur les **G.M.P. et G.L.P.** (Good Laboratory Practice) mais également sur les **C.G.M.P.** ou Current Good Manufacturing Practice. Ces derniers correspondent à l'évolution des G.M.P. en fonction des nouveautés découvertes par les inspecteurs. Ce sont donc des documents particulièrement importants qui constituent aux yeux de la F.D.A. le **MINIMUM** vital pour la fabrication de Médicaments humains.

Ainsi, l'adéquation avec les G.M.P. est obligatoire à partir du moment où le développement atteint le stade de la production des médicaments pour essais cliniques.

## IV.2 LES G.M.P., BASE DE L'AGREMENTATION F.D.A.

### IV.2.1 BREF HISTORIQUE

Différents jalons ont marqué la progression de la F.D.A. en matière d'agrémentation.

De 1938 à 1962, il était suffisant pour enregistrer un médicament aux U.S.A. de démontrer son innocuité.

A partir de 1962, il devient obligatoire de prouver parallèlement l'activité du produit.(18)

Depuis lors, la F.D.A. ne cesse d'accroître le champ de ses exigences.

#### ▲ *Septembre 1978*

La cible principale de la F.D.A. était le produit fini.

#### ▲ *Décembre 1978*

Les méthodes, les installations et les contrôles utilisés lors de la Production des produits sont effectués de manière à assurer que ces produits ont la Qualité qu'ils sont censés posséder.

#### ▲ *1981*

Première apparition d'un Guideline, concernant un lot de produits finis. (guideline = guide "G.M.P.-LIKE" émis par la F.D.A. à usage des industries, destiné à expliciter avec plus de détails les points importants rencontrés dans les G.M.P.)

Ainsi :

- le lot doit être préparé en conformité avec les G.M.P. selon l'ordre logiquement défini durant le développement.
- l'enregistrement des lots est nécessaire.
- l'homogénéité du lot doit être acquise.
- le mélange n'est pas permis pour cacher un défaut de fabrication.
- un plan d'échantillonnage adéquat est à prévoir.
- les méthodes analytiques et l'équipement doivent être appropriées en conformité avec les prétentions affichées.
- la stabilité doit être définie pour la période d'utilisation établie.

▲ **1987**

- Guide F.D.A. concernant l'inspection des unités de Production de Médicaments.
- Guidelines concernant la validation des procédés de développement et de contrôle de la fabrication.
- Nécessité d'utiliser les G.M.P. comme des conseils généraux pour les inspections.
- Guidelines concernant :
  - \* la documentation pour la fabrication et le contrôle des produits médicamenteux.
  - \* les échantillons et les données analytiques pour la validation des méthodes.

▲ **1990-91**

- Guideline sur le programme de *pre - approval inspection* des médicaments.

- Réintroduction du concept de validation.

▲ *Septembre 1991*

Révision du guide de la F.D.A. de 1987 sur l'inspection d'une unité de production.

Points majeurs qui apparaissent :

- \* validation du nettoyage,
- \* validation du processus de fabrication,
- \* compte rendus des investigations,
- \* production en stérile.

▲ *Juin 1992*

Manuel conseil de la F.D.A. sur le programme institué pour les *pre - approval inspections*.(18)

#### IV.2.2 G.M.P./ B.P.F.

Il convient de souligner un point essentiel. En effet, si certaines recommandations B.P.F. ou G.M.P. divergent ou se retrouvent plus ou moins approfondies, **les normes européennes et américaines sont FONDAMENTALEMENT identiques**. Elles se basent toutes deux sur la même Philosophie, s'attachent et défendent les mêmes principes et ont la même priorité : assurer la sécurité des patient par l'intermédiaire de produits de Qualité prouvée et reconnue.

Par l'intermédiaire de quelques exemples, nous allons mettre en évidence quelques points qui se retrouvent plus développés dans les G.M.P., même si par une lecture "entre les lignes", nous retrouvons presque exactement phrase pour phrase les mêmes recommandations.

Les difficultés d'un tel exercice repose essentiellement sur deux problèmes :

- a) la compréhension de la langue du point de vue scientifique et technique; le choix des mots adéquats en fonction des différences de culture, de perception et d'appréhension sur certains sujets.
- b) le "poids" des mots selon la sensibilité et l'expérience du traducteur; ainsi les phrases prendront-elles un sens plus ou moins directif, obligatoire ou rigoureux.

Cela conditionnera l'attitude à adopter par la suite.

Un exemple peut être cité : l'auxiliaire "shall" que l'on rencontre régulièrement dans les parties des CFR (Code of Federal Regulations) qui intéressent plus les unités de production (Parties 210 et 211). (23 - 24)

Prenons la phrase : "*Equipment and utensils shall be cleaned, maintained, and sanitized [...]*" (211.67).

Un responsable travaillant en production la traduira plutôt par : "Équipement et matériel *seront* nettoyés, entretenus et désinfectés" car c'est lui qui sera chargée de l'application des G.M.P.. Aussi emploiera t-il le futur, qui ne possède pas une connotation d'obligation. La traduction dans ce sens entraîne forcément moins d'exigences donc moins de contraintes, de contrôles à instaurer, de personnel à impliquer donc à former, ce qui se traduit par un gain de temps donc de productivité.

Par contre une personne impliquée dans l'Assurance de la Qualité traduira la phrase par : "Équipement et ustensiles *doivent être* nettoyés, entretenus et désinfectés". Notion d'obligation au présent (bien que shall ait une "connotation future") car pour un acteur de ce service, la Qualité est primordiale et doit se conjuguer impérativement en fonction des moyens humains et matériel existant.

Ces constatations étant faites, nous allons maintenant entreprendre d'énumérer, de façon très concise, les sujets qui se retrouvent plus développés dans le guide des recommandation américaines. Nous nous servirons pour cela des deux parties des C.F.R. d'avril 1994 qui intéressent les unités de Production :

- **Partie 210** (23)
- **Partie 211** (24)



Doivent être précisés leurs qualification, leur expérience, leur formation.

**211.46**      Ventilation, filtration de l'air

Utilisation de systèmes de filtration adéquats, de filtres et préfiltres.

**211.48**      Plomberie

Mise en place de systèmes de plomberie adéquats pour l'eau selon les standards en vigueur.

**211.56**      Désinfection

Prévention de toute infestation de rongeurs, oiseaux et insectes à l'aide de produits adéquats en conformité avec les normes en vigueur.

**211.72**      Filtres

L'utilisation de filtres relargants ou non et / ou de préfiltres est précisé selon les circonstances.

**211.111**      Temps de limitation des phases de production

Ces temps doivent être précisés dans toutes les étapes de fabrication.

**211.122 / 211.125**      Étiquetage et conditionnement

Cette partie est particulièrement développée dans les G.M.P par rapport aux risques de confusions et de mélanges durant cette phase de la fabrication.

Ces G.M.P. serviront de base aux inspecteurs qui auront la charge de procéder à la dernière étape de l'agrémentation F.D.A. : la *pre - approval inspection*.

### **IV.3 L'INSPECTION F.D.A**

Deux aspects essentiels reflètent la volonté de la F.D.A. d'ordonner la conduite d'inspections dans les unités de production.

Le premier se situe au niveau de la conformité de l'entreprise aux G.M.P. et donc de l'interprétation, de la mise en place et de l'application qui en ont été faites.

Le deuxième aspect consiste en la vérification de l'adéquation entre le dossier déposé et les documents et données qui ont servi à son établissement et qui doivent être archivées au sein du laboratoire. Cette vérification permettra de s'assurer que le produit fini possède la Qualité et la pureté qu'il est présenté comme avoir ou qu'il est supposé posséder, afin d'éviter toute fraude.(21)

#### **IV.3.1 PREPARATION D'UNE PRE - APPROVAL INSPECTION**

Une inspection de la F.D.A. doit se préparer et être planifiée. Pour ce faire l'entreprise doit mettre en place une procédure d'inspection qui prendra en compte et préparera l'ensemble des moyens humains et matériels à toutes les éventualités possibles.

La stratégie est donc la suivante :

- **planning à long terme** dès l'instant où l'on décide de déposer un produit particulier aux U.S.A..
- **planning à court terme** dès l'approbation du dossier déposé.(37)

#### IV.3.1.1 Le Planning à long terme

Plusieurs points essentiels sont à considérer et à mettre en place lors des quelques mois qui précèdent l'inspection. L'essentiel est d'essayer d'anticiper toutes les situations qui peuvent se présenter à l'aide de procédures et documents écrits. Il est bien entendu cependant que le contenu de l'inspection ne peut être prévu car c'est l'inspecteur qui décide du déroulement. Tout les éléments qui gravitent autour cependant doivent être parfaitement connus.(37)

- Constituer une équipe de préparation ainsi qu'un responsable.
- Examiner toutes les données déposées (IND, D.M.F. (Drug Master Files)...) afin de connaître parfaitement les dossiers comme les inspecteurs qui s'en servent de base de travail.(35)
- Résoudre tous les désaccords existant au sein de l'entreprise afin que chacun puisse tenir le même langage.(37)
- Prévoir des audits et des auto-inspections internes mais également des audits par des auditeurs externes. Il est en effet toujours intéressant d'avoir un point de vue extérieur qui se révélera toujours très riche en renseignements par la suite rapidement exploitables, amenant en outre une remise en cause indispensable de l'ensemble des acteurs de l'entreprise.
- Préparer la documentation et l'indexation des documents et des données brutes. Vérifier le recouvrement des systèmes.(37)

Si les documents à usage local doivent être en français, tout ce qui est envoyé aux U.S.A. doit être en anglais.

Cette documentation représente une part importante dans la préparation de l'inspection.

DOCUMENTS QUE LES ENTREPRISES DOIVENT POSSEDER	CONTENU
<i>Master Formula</i> de production	Ensemble des données concernant le produit pharmaceutique (développement, fabrication)
Documentation de la R&D	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Caractérisation et spécifications des substances.</li> <li>- Etudes des paramètres critiques de fabrication.</li> <li>- Données et procédures concernant l'évolution du procédé de fabrication (scale up formulation).</li> <li>- Etudes des propriétés chimiques et physiques du principe actif (solubilité, polymorphisme...).</li> <li>- Etudes de granulation, de stérilisation.</li> <li>- Résultats des tests sur produits finis.</li> <li>- Profils de dissolution.</li> <li>- Evaluation de la stabilité.</li> </ul>
Dossiers des lots de validation, de formulation, de stabilité, de biodisponibilité, cliniques	
Données et rapport final de développement	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Etapes ayant conduit au médicament.</li> <li>- Critères ayant conduit aux choix des matières premières utilisées.</li> </ul>
Documents de transfert de technologie entre les unités de R&D et de production	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Résumés des différentes étapes (développement, méthodes de contrôle, validation) signés par la R&amp;D et accompagnés de la feuille d'acceptation de la part de la production).</li> <li>- Dossiers des lots de transposition.</li> </ul>

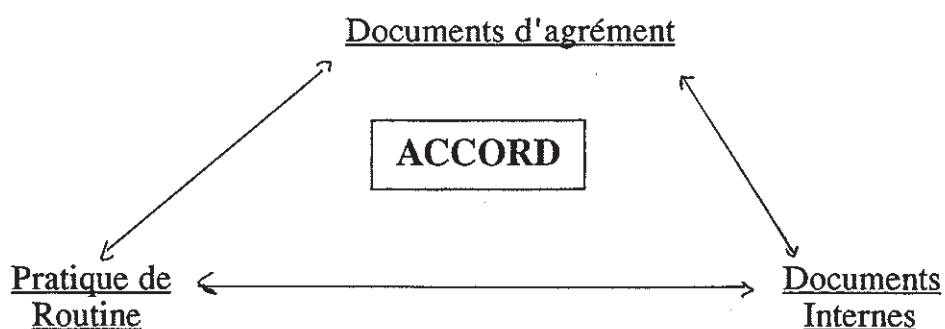
Protocoles et rapports de qualification (appareils, locaux...), et de validation (process, méthodes d'analyse, nettoyage, systèmes informatiques...)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Définition du système.</li> <li>- Identification des paramètres opérationnels et de contrôles.</li> <li>- Protocole (objectifs, critères d'acceptation et de refus, méthodologie de test, procédures associées).</li> <li>- Résultats.</li> <li>- Rapport de synthèse globale.</li> </ul>
Procédures (S.O.P. : <i>Standard Operating Procédure</i> )	(utilisables, appliquées, spécifiques et bien documentées)
Dossier Maître de Production par taille de lot	Description de la forme galénique avec la liste des composants, la masse théorique aux différentes étapes, les procédures de fabrication...
Documents de formation du personnel	

d'après (19 et 44)

Tout doit être écrit et documenté, du concept original à ce qui se fait en réalité d'un point de vue industriel, afin de prouver que tout fonctionne et s'enchaîne de manière claire, précise, logique et maîtrisée.

*"If it's not documented, it's a rumor"*

Il est important que les 3 éléments, informations envoyées / documents internes / pratique de routine sur le terrain, soient en phase.(37)



#### IV.3.1.2 Le planning à court terme

Ce planning doit être établi une fois la date de l'inspection établie. Il consiste d'une part à s'assurer que tout a été pris en compte, et d'autre part à mettre en place tout l'aspect logistique.

- réalisation d'un audit final favorisant la mise en condition d'inspection de l'ensemble du personnel de l'entreprise (37),
- détermination de l'équipe qui accompagnera les inspecteurs durant la visite. (40)
- répétitions des présentations avec documents de soutien,
- disposition d'un listing des SOP en anglais, les documents utilisés par le personnel devant être en français,
- recherche d'un interprète qualifié et compétent et d'un service de traduction. L'interprète est une personne clé dans l'inspection : il est important de lui fournir des informations indispensables (définitions notamment),
- mise à disposition d'un local calme et proche du lieu d'inspection, dans lequel les inspecteurs pourront travailler (climatisé, disposant d'un téléphone, dépourvu de dossiers suspendus ou de livres sur étagères...),
- regroupement de toute la documentation susceptible d'être utile dans un même local (situé de préférence près de la salle de travail), même celle localisée dans d'autres sites (37),

- arrangement de tout l'aspect logistique concernant le séjour des inspecteurs (hôtel, moyens de locomotion...).

Tous ces paramètres doivent être considérés avec soin car ils conditionneront en partie la réussite de l'inspection. Toutefois il paraît important d'insister sur un aspect fondamental parmi ceux considérés ci-dessus : le choix de l'équipe d'accompagnement.

#### **IV.3.1.3 L'équipe d'accompagnement**

Le rôle des accompagnateurs est un **rôle actif**. Ils sont chargés de guider les inspecteurs tout au long de l'inspection : il est en effet essentiel qu'à aucun moment ceux-ci ne se retrouvent seuls (sauf en cas d'arrangement pour consultation de documents par exemple).(40)

Chacune des personnes désignées pour accompagner les inspecteurs de la F.D.A. doit être choisie soigneusement.

L'équipe optimale est composée généralement de 4 personnes : en dessous il manquera une personne, au dessus, chacun souhaitera justifier sa présence en répondant, voire en se contredisant ce qui serait du plus mauvais effet.(37)

\* **L'hôte** : cette personne doit connaître les réponses aux questions ou les personnes capables d'y répondre (Assurance de la Qualité, Affaires Règlementaires, Responsable de Production le plus souvent),

\* **Le traducteur.**

\* **Le scribe** chargé de noter toutes les questions (surtout celles restées sans réponse) ou commentaires des inspecteurs, les réponses fournies ainsi que la documentation demandée. De plus il est chargé d'assurer la canalisation de la documentation demandée vers un local de consultation.

\* **Le responsable du Département inspecté.**

Une cinquième personne responsable de la documentation est nécessaire; elle restera cependant à demeure dans le local de la documentation afin de fournir rapidement ce qui est demandé et uniquement ce qui est demandé.(37)

Plusieurs paramètres doivent être pris en compte lors du choix des personnes accompagnatrices :

a) Une parfaite connaissance de la procédure d'inspection, des règlements, des pratiques et du langage de la F.D.A. en matière d'inspection doivent leur être demandée. Ces personnes doivent savoir précisément les informations que la F.D.A. peut ou non exiger selon la Loi. Elles doivent être ainsi capables d'anticiper devant tout problème ou requête. (prise d'échantillons, photographie, copie de documents...)  
(40)

b) L'organisation et la politique de l'entreprise, l'agencement de l'usine, le matériel, les réparations et rénovations effectuées, les extensions de bâtiment entreprises, doivent être connus des accompagnateurs. Ceux-ci doivent également connaître les entrepreneurs extérieurs ayant effectué des travaux en cas de questions de la part des inspecteurs.(40)



c) De même l'ensemble des opérations inhérentes à la Production doivent leur être parfaitement familier de sorte qu'ils puissent répondre rapidement aux questions sans avoir besoin de se référer tout le temps aux procédures écrites, ce qui allongerait d'autant l'inspection (20). (Pour une question complexe, il est bon de répondre dans l'heure qui suit, au pire dans la journée mais surement pas le lendemain!(37)).

Il serait idéal que l'escorte désignée soit parfaitement compétente, entraînée sur les techniques employées et habilitée à discuter aussi bien appareils de fabrication que méthodes analytiques de contrôle. Ainsi serait-elle capable de résoudre n'importe quel problème dans son contexte.

Il serait bon également que les personnes accompagnatrices soient parfaitement informées des problèmes qui sont éventuellement arrivés en Production sur une période antérieure de deux ans avant la date d'inspection. Ces incidents en effet intéressent très souvent les inspecteurs qui ont tendance à focaliser sur ces sujets. Les plans d'actions correctrices doivent leur être également familiers.

De même doivent - ils avoir accès aux réclamations internes et externes et/ou aux analyses qui en ont été tirées afin d'être capables de répondre à d'éventuelles questions.

d) La connaissance de la spécialité des inspecteurs constitue un point stratégique (savoir sur quels sujets ils sont à l'aise et passent donc plus de temps) afin de pouvoir y "opposer" une personne compétente et préparée.

e) L'accompagnement donnera une certaine image de l'entreprise. Aussi, une attitude coopérative, compréhensive et

volontaire pour l'élaboration d'actions correctives, sera beaucoup mieux perçue qu'une attitude récalcitrante et malveillante.(40)

Une attitude "positive" est un des éléments fondamentaux de la réussite de l'inspection, pouvant influencer ultérieurement l'envergure, l'étendue, le fond et la durée de l'inspection, aussi bien que le choix pour la F.D.A. d'une suite à donner.

Ainsi même s'il est impensable d'envisager de persuader la F.D.A. d'"oublier" des déficiences importantes ou des problèmes de production notables, le fait de se montrer préoccupé et conscient de ces problèmes et d'énoncer des plans d'actions correctrices peut réduire la probabilité d'une action sévère de la F.D.A.(rappels, fermeture de l'usine, poursuites judiciaires).(40)

f) Les personnes accompagnatrices doivent être de parfaits représentants de leur entreprise, professionnels, compréhensibles et s'exprimant clairement avec les mots appropriés, être plaisants, persuasifs et observateurs pour ne pas passer à côté d'une incompréhension ou d'une interrogation, même muette, des inspecteurs.

Ainsi, doivent elles posséder un esprit d'analyse pour pouvoir anticiper les intérêts, les réactions et les conclusions des inspecteurs.

g) Elles doivent avoir de plus une bonne réputation aussi bien à l'intérieur qu'à l'extérieur de l'entreprise avec leurs pairs comme avec leurs subordonnés. Elles doivent connaître le personnel clé de l'entreprise, au niveau de leur travail, de leurs relations et de leur personnalité, pour savoir exactement où

trouver l'information à n'importe quel moment et à qui faire appel en cas d'un besoin d'éclaircissements.(40)

Dans l'absolu, il semble irréalisable de pouvoir conjuguer au sein d'une seule équipe tous les paramètres énumérés précédemment, surtout en ce qui concerne la connaissance des données techniques. Les entreprises concernées ont donc tendance à faire appel selon le secteur visité à la personne la plus compétente, tout en conservant le noyau dur de l'équipe accompagnatrice.

#### IV.3.2 LES POINTS CLES D'UNE PRE - APPROVAL INSPECTION

Les inspecteurs ne se déplacent jamais seuls mais en équipe, chacun ayant sa spécialité qu'il mettra à profit lors de l'inspection.

Cette équipe d'inspecteurs est composée, selon les cas et le profil que la F.D.A. veut donner à l'inspection, d'enquêteurs, d'analystes, d'ingénieurs et/ou d'experts en informatique.(21)

L'équipe est hautement qualifiée dans la fabrication du produit concerné et dans les techniques analytiques. Quelquefois, l'analyste qui a en charge l'étude du procédé de validation participe à l'inspection. Quoi qu'il en soit, ce sont tous des professionnels qui connaissent parfaitement le dossier et qu'il ne faut donc pas sous-estimer. De plus ils ont reçu des formations spécialisées dans un certain nombre de domaines notamment législatif.(40)

Ainsi, dans le cadre d'une *pre - approval inspection*, la F.D.A. fixe plusieurs objectifs à ces inspecteurs (d'après le guide de la F.D.A. "Manuel pour les *Pre - approval Inspections/Investigations* de Juin 1992) :

- a) **évaluer la conformité de l'établissement avec les exigences des C.G.M.P**, ce qui inclut les informations sur les lots spécifiques d'où est issu le dossier d'agrément (avec études de stabilité, bioéquivalence, biodisponibilité..).
- b) **évaluer si l'établissement possède les locaux, l'équipement, les procédures et les méthodes de contrôle adéquats pour fabriquer le produit en conformité avec la demande d'agrément.**

- c) **faire un Audit de l'état complet et de l'exactitude des informations présentées avec la demande au sujet de la fabrication et des essais d'un lot.**
- d) **collecter légalement des échantillons d'un lot de développement à partir des tests de bioéquivalence en laboratoire.**
- e) collecter des échantillons afin de vérifier la méthode de validation analytique présentée dans le dossier.(21)

Les inspecteurs approfondissent ainsi des sujets qu'ils savent par avance délicats. Pour exemples, nous pouvons citer les substances réputées difficile à manipuler ou contrôler ou sur lesquelles des réclamations ont été déposées, ou encore les médicaments dont la stabilité, le temps de désintégration, l'efficacité ou la stérilité sont quelques peu mis en doute, les produits réclamant un conditionnement et un étiquetage spécial...

A partir des objectifs fixés par la F.D.A., nous pouvons schématiquement diviser la *pre - approval inspection* en 2 thèmes majeurs :

- la documentation,
- l'environnement,

#### **IV.3.2.1 La documentation**

Les inspecteurs s'intéressent de très près à tout ce qui concerne la documentation, sur la forme médicamenteuse, son développement, et sur les matières ayant contribué à la fabrication du médicament, pour vérifier l'adéquation entre les

différentes données et établir ainsi un parallèle entre la théorie définie dans le dossier déposé et la réalité.

DEVELOPPEMENT	PROCESS DE FABRICATION
Caractérisation des propriétés chimiques et physiques d'un principe actif (identification des impuretés...)	Conformité des locaux et équipements avec les G.M.P. (par rapport aux risques de contaminations croisées, à l'impact sur les autres produits fabriqués, aux problèmes de nettoyage, à l'identification, à la Maintenance et l'entretien...)
Formulation	Installations de production et du laboratoire de contrôle qualifiées et les procédures s'y rapportant validées
Equipement	Contrôles chimiques, microbiologiques et physiques, lors de la fabrication de ces lots, (validation des méthodes, résultats hors spécifications, retest, ré-échantillonnage, résultats moyens d'analyse, libération des produits.
Procédures de fabrication	Procédé de fabrication : le process déposé doit correspondre à celui qui a été utilisé pour fabriquer les lots concernés.
Spécifications	Enregistrements servant à la traçabilité (de la réception à la distribution), et des rendements théoriques et observés.
Conclusions et certifications	Etudes de stabilité,
Collecte d'échantillons des lots ayant servi aux études cliniques (de bioéquivalence, biodisponibilité, efficacité, tolérance)	Validations (examen des protocoles et rapports, prise d'échantillons des lots ayant servi aux validations en vue d'un contrôle par un laboratoire agréé par la F.D.A.).
	Conditionnement et étiquetage (risque de mélange, contrôle packaging, inventaires et conditions de stockage des articles imprimés, réconciliation en fin de lot...).
	Plan et méthodes d'échantillonnage

La partie concernant le conditionnement et l'étiquetage est considérée par les inspecteurs comme particulièrement importante : ils veulent être sûrs en effet qu'il n'existe aucune erreur d'étiquetage possible

### IV.3.2.2 L'environnement

SUJET ABORDE LORS DE L'INSPECTION	POINTS INSPECTES
Bâtiments	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Agencement et aménagement des locaux.</li> <li>- Niveau de propreté et méthodes et produits de nettoyage et désinfection mis en place.</li> <li>- Risques de contaminations bactériologiques.</li> <li>- Validations de nettoyage.</li> <li>- Conformité des locaux et équipements avec les G.M.P. (par rapport aux risques de contaminations croisées, à l'impact sur les autres produits fabriqués, aux problèmes de nettoyage...).</li> <li>- Conditions de stockages des matières et produits finis (quarantaine, étiquetage...).</li> </ul>
Informatique	Validations des logiciels et des systèmes.
Personnel	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hygiène.</li> <li>- Niveau de qualification, formations effectuées (avec preuves à l'appui) et expérience des opérateurs de production et de contrôle.</li> </ul>
Fournisseurs / Sous-traitants	Qualité de leurs prestations qui conditionnent en partie celle du fabricant. (cahiers des charges, traçabilité des lots de matières fournies...).

Les fabricants de matières premières chimiques sont tenus d'être en accord avec le concept des G.M.P., même si les matières qu'ils produisent sont inactives et qu'ils n'ont pas obligation de se faire inscrire par la F.D.A. comme cela est précisé dans le 21 C.F.R. 207. (22)

Les fournisseurs doivent donc appliquer la section 501 (a)(2)(B) de la Federal Food, Drug, and Cosmetic Act qui exige que toutes les matières soient fabriquées, traitées, conditionnées et manipulées en conformité avec les C.G.M.P.. Aucune distinction n'est faite entre les matières premières et les produits finis. (22)

### **IV.3.3 DEROULEMENT D'UNE PRE - APPROVAL INSPECTION**

Une inspection commence avant même l'arrivée des inspecteurs dans l'entreprise à inspecter. Ils peuvent en effet prendre contact avec un collègue français pour lui demander ce qu'il pense du laboratoire pour lequel il entreprend l'inspection.(37)

Ils peuvent également venir roder tout autour de l'usine la veille du début officielle de l'inspection et étudier les alentours (propreté extérieure, portes ouvertes ou fermées, circulation...).

Le jour J, le premier contact des inspecteurs avec l'entreprise reste très souvent le réceptionniste ou le gardien . Ceux-ci doivent donc savoir impérativement comment traiter la situation rapidement et connaître la procédure à suivre pour prévenir les personnes adéquates.(20)

Si l'inspection concerne plusieurs unités d'une même entreprise localisées dans des endroits différents, des mesures identiques doivent être prises sur chaque site.

Il est important de se rappeler que refuser une inspection sans une raison solide est un acte interdit. De plus, tout délai supplémentaire demandé par l'entreprise avant de consentir à l'inspection peut être considéré comme un refus de sa part. La section 704(a) du FD&C Act donne à la F.D.A. toute autorité pour conduire les inspections. Ainsi s'opposer à une inspection est interprété comme un manque de coopération manifeste et peut éveiller les soupçons de l'inspecteur par rapport à la conformité de l'entreprise avec les G.M.P.. De toutes façons, la F.D.A. obtient généralement un mandat qui accorde l'entrée à une inspection.(20)



Une réunion d'ouverture précède toute inspection, durant laquelle les inspecteurs pourront rencontrer le responsable du site et l'ensemble des personnes qui seront chargées de les piloter durant la visite (responsables de service, traducteur...). Les inspecteurs délivreront alors à la personne responsable présente (directeur du site, Président de l'entreprise, contact F.D.A. désigné...) le formulaire 482 de la F.D.A., "*Notice of inspection*", et le compléteront avant de le signer.(20)

Une présentation rapide de l'entreprise, du site et des produits fabriqués doit être effectuée.

Cette réunion est également l'occasion de fixer le programme des journées d'inspection (séquence, agenda, documentation...) ainsi que les sujets qui seront abordés. A cette occasion, l'entreprise doit s'efforcer d'obtenir le plus de renseignements et de détails possibles dans l'espoir de prendre un peu le contrôle de la situation. Certains inspecteurs y sont cependant opposés craignant que pendant la nuit certaines lacunes se retrouvent mystérieusement comblées.

Les grandes règles concernant l'entreprise seront énoncées avant le début de l'inspection afin qu'il n'y ait aucune ambiguïté de part et d'autre. Cela concerne les demandes de l'inspecteur par rapport aux documents à consulter, aux personnes à interroger...

Il faut cependant toujours se rappeler que **TOUTE INFORMATION FOURNIE PAR UNE ENTREPRISE PEUT ETRE UTILISEE CONTRE ELLE** de manière tout à fait régulière.(40)

Plusieurs situations susceptibles de se produire au cours de l'inspection doivent avoir été considérées par l'équipe accompagnatrice.

a) *Prise de photographies*

Les entreprises émettent souvent des règlements qui exigent une autorisation avant de prendre des photos. Ceci est fait pour protéger des informations secrètes et confidentielles ou pour empêcher que ne circulent des photographies qui déforment une opération ou la sortent de son contexte.(40)

L'inspecteur doit donc être averti de l'interdiction avant qu'il ne sorte son appareil photo afin d'éviter de provoquer un malaise. Certaines entreprises ont choisi d'apposer des panneaux d'interdiction de photographier aux endroits stratégiques. Mais il est tout aussi judicieux de ne pas identifier les aires à risque et d'indiquer alors, poliment, à l'inspecteur au cours de la visite les zones où il peut ou non se servir de son appareil. Les personnes qui accompagnent doivent donc parfaitement connaître les zones correspondantes

b) *Prise d'échantillons*

Les inspecteurs peuvent recueillir tout échantillon de matières premières, produits vrac, ou finis.

Ces échantillons peuvent être utilisés pour :

- vérifier les conditions ambiantes (sanitaires, microbiologiques, contaminations croisées...),
- établir des parallèles entre les données du dossier déposées et les composants et produits prélevés.(20)

Ils sont autorisés à rembourser le prix des échantillons et doivent remplir un formulaire (F.D.A. 484 "*Receipt for Sample*") qui servira de reçu pour chaque produit prélevé. Il est important que les personnes accompagnant insistent sur le fait que le statut de chaque échantillon (source, environnement...) soit clairement

mentionné sur le reçu afin d'éviter tout malentendu ultérieur.(20)

Ceci doit être fait en présence d'un témoin tel que le second inspecteur. D'autre part, tout produit prélevé par un inspecteur doit l'être aussi par l'entreprise.

En effet, si des problèmes sont découverts par la F.D.A. les essais effectués sur les échantillons dupliqués permettront à l'entreprise de confirmer ou d'infirmer les résultats américains. Ils serviront de toute façon comme base de discussions avec l'organisme américain.

c) *Photopies*

Toute copie de documents ou enregistrements peut être demandée par un inspecteur. La F.D.A. peut alors régler toute photocopie demandée, si l'entreprise le souhaite.

Si le document contient des informations confidentielles, un signe particulier peut être apposé sur la copie, mais de toute façon, cette identification n'empêche pas automatiquement le passage de ces documents sous l'Acte "*Freedom of Information*" (FOI).(20)

Toutes données ou informations que l'entreprise souhaite garder confidentielles doivent être connues des personnes accompagnatrices afin que celles-ci préviennent l'inspecteur.

La F.D.A. se réserve alors la responsabilité de prendre une décision finale quant au passage ou non de l'information sous le FOI, après que l'agence ait demandé l'identification des données à protéger afin d'éviter des révélations intempestives.

Il est vivement conseillé de marquer comme confidentiel uniquement les articles ou passages qui le sont réellement et non tout le document. Le responsable de la F.O.I. dans le cas contraire décidera par lui-même de la confidentialité des informations.

Outre ces mesures à prendre en considération, il est important également de respecter plusieurs conseils pratiques :

- Répondre à la question posée et **uniquement** à la question posée (37). L'équipe accompagnatrice a normalement la responsabilité de décider qui doit répondre à une question. Il est donc primordial que la question soit bien comprise, notamment par les opérateurs.
- **Donner des réponses positives et constructives.**
- **Ne jamais mentir** : les réponses aux questions posées sont recoupées et croisées par les inspecteurs qui s'apercevront très vite de la moindre déformation de la vérité. L'encadrement doit assurer aux employés que personne ne sera pénalisé pour avoir dit la vérité en répondant à une question donnée, ou pour avoir admis ne pas savoir quelque chose, plutôt que de donner une réponse qui se révélera inexacte. Il est donc important également de ne répondre qu'aux questions relatives à sa fonction.(40)

La découverte d'un mensonge pourrait être la base de poursuites et d'actions légales contre l'entreprise, l'individu ou les deux. Mais même sans actions répressives, cela peut influencer grandement l'attitude de l'inspecteur et l'inciter à approfondir ses investigations et prolonger d'autant l'inspection.

- Présenter toujours le document demandé et **uniquement celui-là**, sinon les inspecteurs s'empresseront de regarder les autres documents associés. Et quel que soit le document fourni à l'inspecteur, il est important d'en prendre une copie et de l'étudier pour voir quels renseignements celui-ci peut en tirer.(37)

Il est également important de ne pas non plus tenter de dissimuler ou de modifier certaines informations données par un document. Une telle action peut se révéler infructueuse et être très vite découverte par un inspecteur averti qui en conclura à un non respect des réglementations.(40)

- Il est enfin fortement déconseillé de tenter d'offrir des cadeaux à un inspecteur qui d'une part n'est pas autorisé à les accepter ou voudra les payer, et d'autre part peut considérer cela comme un acte de corruption.
- Il est important de **discuter avec les inspecteurs** toute observation faite par eux à propos de laquelle il y a a priori désaccord. Cette discussion devra s'appuyer sur les règlements F.D.A. et sur les Guidelines autant que faire se peut. Une incompréhension est souvent à la base d'une telle situation. Cependant il vaut toujours mieux suggérer, rester honnête dans les explications fournies et éviter toute confrontation que d'être revendicateur et vouloir faire pression sur les inspecteurs.

En effet, un inspecteur F.D.A. n'a aucun intérêt à écrire des observations négatives sur son rapport et c'est le rôle des accompagnateurs de veiller à ce que cela n'arrive pas. C'est souvent beaucoup plus difficile de persuader un inspecteur d'enlever une observation déjà inscrite sur son rapport, que de lui démontrer avant qu'il ne la consigne qu'une telle inscription est inappropriée.(40)

- Toutes les questions restées "muettes" et enregistrées par l'inspecteur doivent être listées et les réponses données sans tarder. Cela évitera d'avoir par la suite des mauvaises surprises au niveau du compte rendu final. Les notes prises au cours de la visite serviront également à cela.

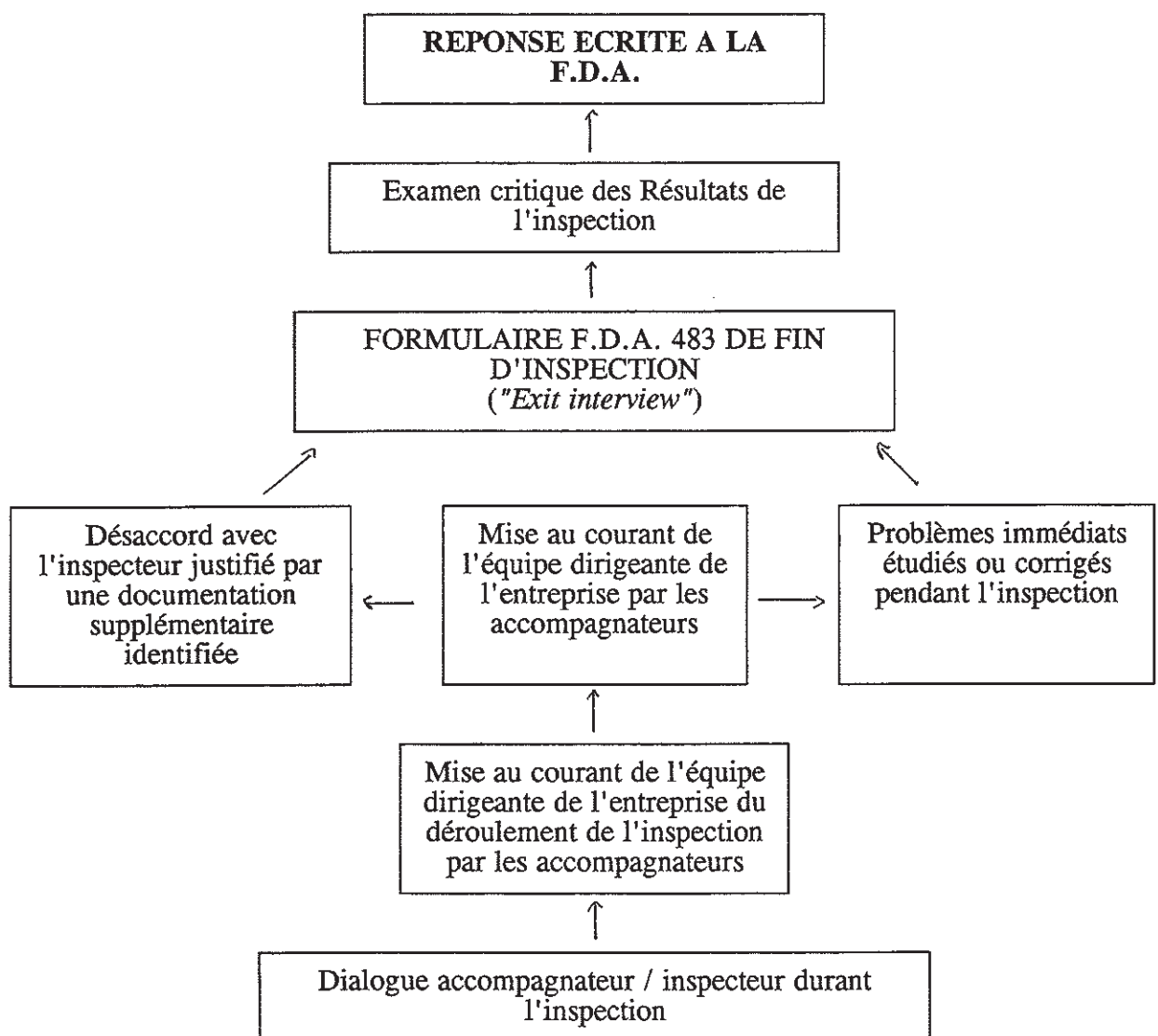
De même, toute correction susceptible d'être apportée **immédiatement** doit l'être; cela montre l'intention de l'entreprise de respecter les recommandations et son engagement vis-à-vis de l'Assurance Qualité. Si la correction n'est pas possible de suite, l'encadrement devra dans la mesure du possible donner un délai satisfaisant.(20)

Connaître complètement et en détail tout ce qui s'est passé, tout ce que l'inspecteur a dit ou fait au cours des quelques jours ou semaines qu'aura duré l'inspection, représente l'atout principal quant à la réussite de l'inspection. Commentaires et suggestions de l'inspecteur, questions sans réponses, promesses, identité des interlocuteurs, lieux visités doivent avoir été fidèlement retranscrits. Tout cela permettra d'aider au rapport final et à la conclusion de la *pre - approval inspection*.(20)

#### IV.3.4 CONCLUSION DE LA PRE - APPROVAL INSPECTION : WRAP - UP MEETING

La conclusion de l'inspection rassemble l'ensemble des faits et des événements qui se sont déroulés tout au long de celle-ci. Elle doit être le résumé fidèle de ce qui s'est passé, résultat des discussions et dialogues entre les deux parties appuyé par les notes prises.

Plusieurs paliers marquent cette dernière étape de la visite des inspecteurs. Ils peuvent être schématisés de la façon suivante :



Le premier rapport de l'inspection se présente sous la forme d'un formulaire le "F.D.A. 483" dont les points et observations les plus flagrants relevés au cours de l'inspection pourront être discutés. C'est une opportunité pour clarifier les observations et conclusions de l'inspecteur, confronter les opinions, mesurer les divergences et gommer des malentendus et vérifier la bonne compréhension mutuelle sur tous les sujets qui ont été abordés.

Les corrections apportées durant l'inspection seront documentées dans le rapport d'inspection d'établissement (Establishment Inspection Report "EIR"), qui est un complément du formulaire 483, mais les observations de l'inspecteur apparaîtront toujours dans le F.D.A. 483.(40)

D'ailleurs il est possible et même recommandé de récupérer les F.D.A. 483 et les EIR (disponibles entre 30 à 45 jours après une inspection) correspondants des entreprises ayant déjà passé une inspection F.D.A. et de s'en servir comme guide pour s'améliorer.(37)

Toutes les réponses constructives données au cours de la réunion sont enregistrées par l'inspecteur; il est notamment important que l'établissement signale tout plan d'actions correctrices susceptibles d'être entreprises ainsi qu'un planning approximatif. Les inspections futures se pencheront bien entendu sur la réalisation de ces actions. Evidemment, ces plans doivent être crédibles et réaliste en temps.

Cependant, l'entreprise n'est pas tenue de répondre de suite à toutes les observations listées dans le formulaire 483, soient car elles sont inconséquentes et ne nécessitent pas de réponses, soient au contraire, car le problème est trop complexe et délicat pour envisager la mise en place d'une action immédiate.(40)



Dés la fin de l'inspection, les inspecteurs envoient le F.D.A. 483 avec leurs notes à la F.D.A.. Celle-ci se charge alors d'étudier les rapports et de conclure éventuellement à la nécessité ou non d'une action correctrice en face de chaque observation, si elle est en désaccord avec l'opinion de l'inspecteur.

Toute réponse non fournie au cours de l'inspection doit l'être par la suite de façon détaillée dans les 30 jours qui suivent. S'il existe un désaccord avec une observation, l'entreprise donnera les raisons et les références des recommandations et guidelines sur lesquels elle s'appuie pour revendiquer l'existence d'un problème.

Et même si une entreprise est d'accord avec chaque point formulé dans le F.D.A. 483, il est important de répondre et de couvrir **chaque observation** avec la documentation qui se rapporte et montrer comment les actions correctrices ont été engagées.(40)

Une lettre persuasive, précise complète et concise sera la meilleure réponse possible.

### IV.3.5 ECHECS ET PRE - APPROVAL INSPECTION

Quelques chiffres évocateurs :

-en 1991, 466 *pre - approval inspections* 182 refus soit 39.1%

-en 1992, 358 *pre - approval inspections* 135 refus soit 37.7% (37)

Les raisons des échecs recensées sont les suivantes pour 1992 (37) :

RAISONS DES ECHECS	NOMBRE	EXEMPLES
GMP : différences entre le dossier NDA et la réalité	76	<p>Changements entre les méthodes déposées et effectuées</p> <p>Manque de données brutes, d'enregistrements de fabrication</p> <p>Calibration et maintenance des appareils inadéquats</p> <p>Manque de validation des systèmes informatiques et du nettoyage</p> <p>Qualification d'équipement incomplet</p> <p>Dossier de lot insignifiant et instructions de fabrication trop "vagues"</p> <p>Pas d'enquêtes formalisées.</p>
Locaux non adaptés à la Production	63	
Actions réglementaires en attente (demandée à la 1ère inspection mais non réglée à la 2ème)	63	
Méthodes de test (R&D)	70	
Stabilité, date de péremption (R&D)	37	
Fraudes	22	<p>Substituer le médicament novateur dans une étude de bioéquivalence</p> <p>Fabrication des lots de développement (biobatch) non documentée ce qui signifie que cela n'a pas été fait</p> <p>Composés utilisés et enregistrement du lot non réconciliables.</p>
Bioéquivalence (R&D)	22	
Equipement R&D	13	
Autres (dont 2 validations)	48	

Comme nous pouvons le constater, les échecs sont souvent dus à la R&D.

Des mesures ou des sanctions peuvent accompagner la réponse de la F.D.A. quand celle-ci le juge nécessaire. Effectivement, le responsable officiel qui possède l'autorité dans l'entreprise, a le devoir légal de mettre en oeuvre toutes mesures indispensables pour assurer que les produits, équipement et opérations sont en conformité avec la Loi.(20)

Ces sanctions peuvent prendre la forme d'une lettre de mise en garde contre l'entreprise; ou résulter de la saisie ou de la détention d'un produit; ou donner lieu à des poursuites contre l'établissement (amendes..).(20)

La sévérité des actions entreprises varie en fonction du risque encouru par le public ou de la bonne volonté du laboratoire à corriger les violations.

La F.D.A. est un observateur impartial, attentif et rigoureux qui s'implique totalement dans les dossiers qu'il a à étudier, ne négligeant rien qui puisse par la suite avoir une quelconque influence sur la sécurité du futur utilisateur du médicament agréé.

Ainsi tout au long des différentes étapes qui conduisent à l'obtention de l'agrément, le laboratoire candidat ne doit rien laisser au hasard et doit être prêt à répondre à toute demande de la F.D.A. dans les meilleurs délais. C'est ainsi que, dans sa démarche, il peut s'appuyer sur un document qui recouvre l'ensemble des phases de la fabrication d'une spécialité donnée : le Dossier Maître.

## **V DOSSIER MAITRE**

---

### **V.1 DEFINITION**

### **V.2 OBJECTIFS**

### **V.3 UTILITE DU DOSSIER MAITRE**

V.3.1 Développement galénique et Transposition Analytique

V.3.2 Production, Conditionnement et Contrôle de la Qualité

V.3.3 Affaires Règlementaires

V.3.4 Assurance de la Qualité

### **V.4 REDACTION ET COMPOSITION DU DOSSIER MAITRE**

### **V.5 ARCHITECTURE DU DOCUMENT**

### **V.6 GESTION DU DOSSIER MAITRE**

## V DOSSIER MAITRE

L'activité industrielle d'un laboratoire pharmaceutique en France, comme nous l'avons souligné précédemment, est régie non seulement par les textes nationaux, mais également par les directives européennes, américaines, japonaises ..., dès lors que celui-ci se développe et par là même s'internationalise.

Ce dernier est ainsi obligé d'intégrer dans son organisation toutes les obligations issues des réglementations et recommandations en vigueur. Il appartient donc au service Assurance Qualité de veiller à la mise en place et au maintien d'un ensemble de dispositions coordonnées, afin de garantir le respect des exigences légales et directives au sein de l'entreprise et d'amener celle-ci vers un niveau de Qualité toujours plus élevé.

Cette mise en place de dispositions peut passer par l'établissement de **Dossiers Maîtres** de différents produits, véritables documents synoptiques du process de ces médicaments, de l'arrivée des matières premières jusqu'aux contrôles finaux et la libération du lot.

## V.1 DEFINITION

La notion d'un tel document étant encore quelque peu abstraite et changeante selon les entreprises, il paraît donc difficile d'en donner une définition précise et généralisable. En effet, la constitution de ce document dans l'industrie pharmaceutique est récente.

Dans la plupart des entreprises, les informations primordiales renseignant sur le processus de fabrication des médicaments, se retrouvent gérées par différents services. De plus certains de ces documents sont créés quand le besoin s'en fait sentir dans un service et ne suivent donc pas toujours le circuit de création et de diffusion défini et géré par l'Assurance Qualité.

Il paraît difficile dans ces conditions d'avoir une idée précise sur leur existence ou non, leur utilité, leur localisation ou leur archivage, surtout si ces documents ne sont pas référencés par l'Assurance Qualité.

Il semble donc judicieux de faire l'inventaire de cette documentation et de réunir ses références et caractéristiques au sein d'un même dossier appelé Dossier Maître.

Ce dossier directement appliqué et décliné par rapport au terrain dérive de la partie II de l'A.M.M. Ce dossier d'autorisation en effet doit être la référence incontestable à la base de ce document.

Le Dossier Maître représente ainsi une image fiable et réelle des étapes clés de la production d'un produit pharmaceutique. Aussi, les nombreuses procédures qui jalonnent la fabrication d'un médicament figurent - elles en bonne place dans ce dossier.

Font également partie de ce document les éléments concernant l'ensemble des qualifications du matériel et des validations des procédés de

production et de contrôles, ainsi qu'un certain nombre de données pertinentes ayant trait à des notions plus générales, mais non moins fondamentales, sur le fonctionnement de l'entreprise telles que le personnel, l'environnement, les systèmes informatiques...

Le Dossier Maître constitue ainsi une sorte "d'état des lieux" d'un médicament, non réglementé d'un point de vue législatif.

Il doit être avant tout un document pratique regroupant un certain nombre d'informations provenant en premier lieu de l'A.M.M., ainsi que du Dossier de Lot et de différents documents relatifs à l'environnement de la production d'un médicament.

## V.2 OBJECTIFS

Ce document établit un lien étroit entre le process de fabrication d'un médicament et les procédures s'y rapportant.

Il doit également permettre :

- de répertorier l'ensemble des documents relatifs à cette fabrication et servant de trace,
- de fournir des renseignements pratiques sur les actions menées au cours du process de fabrication,
- de posséder un document de synthèse, d'accès facile et rapide et d'exploitation aisée,
- de concentrer le maximum d'informations sur les conditions de production d'un médicament et son environnement dans un même dossier,
- d'avoir une vue synoptique de l'ensemble de l'organisation de l'entreprise.



### **V.3 UTILITE DU DOSSIER MAITRE**

#### **V.3.1 DEVELOPPEMENT GALENIQUE ET TRANSPOSITION ANALYTIQUE**

Le dossier Maître sert de base de données :

- dans la rédaction et la réalisation des protocoles de validation des process de fabrication pilote et industrielle,
- dans la rédaction des dossier techniques (étude de faisabilité),
- dans la rédaction des dossiers d'A.M.M. (partie II).

#### **V.3.2 PRODUCTION, CONDITIONNEMENT ET CONTROLE QUALITE**

Ce document permet :

- de disposer d'un répertoire actualisé des documents intervenant dans le process de fabrication des Médicaments,
- de faire le point sur les procédures, dossiers de validation et qualification,
- d'accéder rapidement à des renseignements pratiques tels que la fréquence des contrôles ou des nettoyages,
- de gérer et tracer les modifications majeures ou mineures de la production ou des contrôles,
- d'apporter parallèlement des modifications au niveau des dossiers d'enregistrement du médicament si cette modification est considérée comme mineure. Dans le cas contraire (modification majeure) une demande de changement est adressée aux des autorités concernées puis, après accord, une modification en interne est apportée,

- d'avoir une vue d'ensemble des documents émis par les Services et se rapportant à la Production (traçabilité).

Ainsi, à partir de ce dossier, un certain nombre d'objectifs prioritaires, pourront être définis par les pharmaciens responsables en vue de tendre vers les normes internationales et aussi, d'augmenter le niveau de qualité.

### V.3.3 AFFAIRES REGLEMENTAIRES

Ce document est un support intéressant dans la constitution des dossiers officiels, exigés par les diverses législations sanitaires des pays concernés.

Ainsi, il peut servir de sources de renseignements au niveau :

- de la mise à jour de l'Etat Des Lieux,
- des demandes de modifications ou renouvellement des A.M.M.  
en cas :
  - \* d'évolution des spécifications des matières premières,
  - \* de changement de packaging au niveau des articles de conditionnement,
  - \* de progrès dans les procédés de production et d'amélioration des conditions de travail,
  - \* d'accroissement de la précision des contrôles, de remise en cause des techniques utilisées ou de leur automatisation,
  - \* de modification de la législation.
- de la création de dossiers tels que les Drug Master File, Plant Master File...

### V.3.4 ASSURANCE QUALITE

Ce dossier permet de faire un parallèle intéressant entre les points recommandés ou exigés par les Bonnes Pratiques françaises et européennes, les exigences de la Food and Drug Administration (F.D.A.) et autres normes internationales, et ce qui est effectivement appliqué au sein de l'entreprise à tous les niveaux.

En effet, il donne une **vue d'ensemble sur les procédures et documents** couvrant le process de fabrication d'un produit et permet donc de définir rapidement les points faibles à améliorer, les "vides" législatifs à combler, ainsi que les options futures à envisager, par rapport aux exigences des autorités compétentes.

Il est utile notamment pour lister les documents gravitant autour de la fabrication et non inclus dans des procédures.

Ce dossier peut également être d'une aide précieuse quant à la **gestion de l'ensemble des documents** relatifs au médicament, au niveau notamment de leur mise à jour, de leur obsolescence et de leur pertinence.

Ainsi, le Dossier Maître peut servir de base dans **l'accompagnement des inspections et des audits internes**, par la diversité des renseignements le constituant.

Il représente en effet un soutien et un outil précieux pour les auditeurs internes leur permettant :

- d'avoir promptement une vue globale sur un service,
- d'apprécier sa façon de fonctionner par le biais des documents qu'il utilise,
- de démasquer rapidement les problèmes ou les manques inhérents à chaque activité,

- de juger de la cohérence entre les différents documents, procédures...

Ainsi, les auditeurs sont-ils à même de définir les sujets à explorer, dans leurs missions de garant du respect des Bonnes Pratiques et de conseil vis à vis des différents acteurs.

Le Pharmacien en charge de l'Assurance Qualité avec l'équipe d'encadrement peut alors, en toute connaissance de cause, amener chacun à produire l'effort nécessaire pour satisfaire aux priorités qu'ils auront dégagées.

De plus, ce dossier constitue une source étendue de renseignements actualisés très appréciable lors des **inspections**, au cours desquelles il est fondamental de pouvoir répondre, dans un temps minimal, à des demandes nombreuses et variées et présenter tout aussi rapidement, les documents adéquats réclamés par les inspecteurs.

Ainsi, le Dossier Maître trouve son utilité au niveau de services très divers pour lesquels il peut constituer une base d'informations intéressante. Il peut représenter un excellent point de repère par rapport aux améliorations restant à accomplir, uniquement cependant s'il est régulièrement mis à jour, ce qui implique une gestion rigoureuse par le service d'Assurance Qualité.

## **V.4 REDACTION ET COMPOSITION DU DOSSIER** **MAITRE**

La rédaction fut conduite en plusieurs étapes.

### **a) Consultation de l'Etat des Lieux et d'une partie du dossier d'A.M.M. (Partie II)**

Il est difficile de connaître le process de fabrication d'un Médicament sans faire appel à des documents officiels contenant toutes les informations sur l'organisation de l'entreprise, les circuits et les étapes de fabrication tels qu'ils ont été déposés à l'Agence du Médicament ou dans tout autre pays. Cette lecture permet d'avoir rapidement une première approche concrète du fonctionnement de l'entreprise et de fixer certaines idées sur l'activité de Production, ainsi qu'une idée précise des conditions et normes de fabrication déposées et par la même exigées par les autorités compétentes.

### **b) Prise de connaissance d'un dossier de lot**

La consultation d'un Dossier de Lot retraçant la fabrication d'une spécialité pharmaceutique permet non seulement d'obtenir une vue d'ensemble du schéma de Production mais également de concevoir et retracer chronologiquement le déroulement de la fabrication et l'histoire d'un lot.

A partir de cette consultation et en nous appuyant sur le dossier pharmaceutique d'A.M.M., il nous a paru utile dans un premier temps de tracer le process de fabrication du Médicament concerné et de retrouver les contraintes inhérentes à cette fabrication.

De plus, en regard des différentes étapes décrites et des documents conservés dans le Dossier de Lot, il était intéressant d'établir une première liste des opérations et des contrôles effectués tout au long de la fabrication.

### **c) Recherches bibliographiques**

Parallèlement à la lecture d'un Dossier de Lot, il est important de lire les recommandations du guide des BPF se rapportant à la Production et à l'environnement pharmaceutique industriel.

La connaissance de cette réglementation a permis d'orienter notre travail sur des bases législatives officielles, référence indispensable et obligatoire.

Ainsi, à partir des renseignements tirés de cette réglementation, une première trame non exhaustive listant les documents et/ou procédures recommandés ou exigés par les autorités compétentes fut établie.

(Cf annexe 3)

De même, la consultation de documents internes et de règlements américains (CFR; Guidelines) nous a apporté des informations concrètes complémentaires.

### **d) Les procédures**

A partir de la trame préalablement établie, il était logique de commencer par recenser les documents et procédures déjà existants au sein des différents services.

La consultation de ces documents fut facilitée grâce au service Assurance Qualité qui possède l'original de toutes les procédures et manuels utilisateurs.

Il arrive cependant que le titre d'une procédure ne reflète que partiellement son contenu. Il était donc nécessaire de lire l'ensemble de ces documents susceptibles de nous intéresser pour l'élaboration du Dossier Maître.

Ce travail peut paraître fastidieux au premier abord. En réalité, la consultation de ces textes s'est avérée être une nouvelle source de renseignements soulevant des questions non envisagées précédemment.

En dehors de cet aspect très pratique, cela nous a permis de comprendre toute l'importance de tels documents au delà de leur aspect obligatoire.

De plus, la lecture de l'ensemble des procédures s'est révélée très enrichissante pour comprendre l'organisation, les différents rouages et les impératifs liés à la fabrication d'un Médicament.

Nous avons pu ainsi avoir une vision globale de l'entreprise sans être cantonnée à un secteur précis.

#### **e) Suivi d'une fabrication de gélules**

Le suivi du déroulement de la fabrication du médicament nous parut être un passage obligé pour plusieurs raisons :

- comprendre la réalité sur le terrain,
- acquérir des connaissances et une vision plus pratiques,
- s'imprégner du contexte et de l'environnement des services de Production,
- mettre en face de chaque point théorique étudié au travers des procédures un exemple précis,

- comprendre comment s'imbriquent les différents services,
- constater les difficultés de mise en place des BPF.

Ainsi, nous avons envisagé de diviser la Production du Médicament en différentes étapes successives :

- 1- réception, stockage et prélèvement des matières premières et articles de conditionnement,
- 2- pesée des matières
- 3- fabrication,
- 4- contrôle qualité (Physico-chimie, Transposition Analytique, Microbiologie)
- 5- distribution,
- 6- maintenance, métrologie.

Chacune de ces étapes a donné lieu à une visite détaillée avec explication sur l'organisation et présentation des moyens matériels et documentaires.

Ces consultations ont permis d'accéder à des informations importantes théoriques et pratiques qui ont ensuite été reprises et classées dans le document de synthèse.

Le Dossier Maître de chaque produit pharmaceutique énumère ainsi l'ensemble des éléments rapidement accessibles.

Il comporte en premier lieu le numéro du dossier d'A.M.M. de la spécialité concernée ainsi que les documents énumérés dans le tableau ci-après.



SUJETS CONCERNES	TYPES DE DOCUMENTS	AUTRES DONNEES
<b>MATIERES PREMIERES ET ARTICLES DE CONDITIONNEMENT</b>	Liste des fournisseurs agréés	Normes et fréquences des différents prélèvements et contrôles
	Cahiers des Charges des couples matières premières ou articles de conditionnement / fabricants	
	Procédures de prélèvement, d'échantillonnage et d'identification	
	Procédures de contrôle, de diagnose et de libération du lot	
<b>PRODUCTION ET CONDITIONNEMENT</b>	Procédures et documents ayant trait à la fabrication	
	Instructions de fabrication	
	Instructions de conditionnement	
	Protocoles et rapports de validation du procédé de fabrication	
<b>CONTROLE QUALITE</b>	Procédures de prélèvement et de regroupement des échantillons	Normes et fréquences des contrôles
	Procédures et documents des techniques de contrôle du produit semi-fini et fini	
	Protocoles et rapports de validation des méthodes de contrôle	
	Procédures de libération du produit fini	
<b>MATERIEL DE PRODUCTION ET DU CONTROLE QUALITE</b>	Cahiers Des Charges des principaux appareils utilisés	Normes et fréquences de nettoyage, de qualification, d'étalonnage, et de maintenance
	Procédures et documents se rapportant à l'étalonnage, à l'entretien, et à la maintenance	
	Protocoles et rapport de qualification des appareils et de validation des procédés de nettoyage	
	<b>DOCUMENTS GENERAUX</b>	Procédures et documents sur la sécurité, l'environnement, l'hygiène, les locaux et le personnel

La localisation et l'archivage, en dehors du service Assurance Qualité, de chacun des documents énumérés sont indiqués, afin de permettre la recherche très rapide de n'importe quelle pièce du Dossier Maître.

Ce dossier nous renseigne donc sur l'ensemble de la documentation liée à la fabrication d'un médicament, par rapport à un référentiel choisi (les BPF), mais il sert également à recenser les dispositions et les documents restant à établir.

## V.5 ARCHITECTURE DU DOCUMENT

Le choix des tableaux pour un tel document s'impose de lui même pour différentes raisons

- ils sont d'un accès et d'un abord visuel facile,
- ils permettent d'avoir rapidement une vue générale de l'ensemble,
- ils sont d'une lecture claire, moins fastidieuse que du texte,
- ils permettent de faire ressortir les points importants, notamment les "trous" et les manques dus à une absence de renseignement,
- ils sont facilement extensibles et gérables (grâce en partie au logiciel employé : tableur EXCEL) : leur mise à jour ne posera pas de problème.

Le document s'articule donc sur un ensemble de tableaux présentant deux types de données complémentaires.

→ **Le premier** donne pour chaque action menée au cours du process de fabrication :

- le nom et le titre de la (ou des) procédure correspondante,
- le titre des documents mentionnés dans ladite procédure, permettant la traçabilité des événements,
- la localisation et l'archivage éventuel de chaque document cité.(Cf annexe 4)

→ **Le second** apporte en regard de chaque action citée dans les premiers tableaux des renseignements pratiques : fréquences et normes servant de référence.(Cf annexe 4)

Ces tableaux couvrent l'ensemble des points du process de fabrication d'une spécialité en rapport avec la Qualité et dont la présence est

recommandée, voire même imposée, par les Bonnes Pratiques de Fabrication et les C.F.R..

Il faut remarquer que l'architecture et l'organisation de ces tableaux s'adaptent évidemment à toute spécialité. De plus, au sein d'une même entreprise, le canevas concernant les dispositions générales à l'entreprise restera identique; seules les informations concernant spécifiquement le produit seront à adapter.

Ainsi sont abordés les thèmes suivants :

- **les matières** servant à la fabrication (matières premières, articles de conditionnement, produits semi-finis),
- **les locaux** (site, Production, Contrôle...),
- **le personnel**,
- **le matériel** de fabrication et de contrôle,
- **les activités de métrologie, maintenance**,
- **les étapes de réception, stockage, production et conditionnement**,
- **les étapes de prélèvements et de contrôles** (physico-chimie, microbiologie),

Le Dossier Maître s'articule donc autour de trois parties :

- ❶ une introduction/présentation du document,
- ❷ une partie regroupant l'ensemble des tableaux,
- ❸ les annexes amenant des précisions supplémentaires au niveau de certains points précis trop complexes pour être introduit dans les tableaux (Validation, liste des Appareils de Contrôle...).

## **V.6 GESTION DU DOSSIER MAITRE**

Le Dossier Maître est un document pratique et dynamique. Il est donc essentiel que la gestion de ce document soit rigoureuse.

S'il n'en était pas ainsi, les informations contenues dans les tableaux deviendraient vite obsolètes et le document perdrait par la même tout son intérêt.

Pour cela l'Assurance Qualité, en tant que service émetteur et détenteur du dossier, aura la charge de sa mise à jour régulière, en collaboration avec les services concernés.

## C O N C L U S I O N

---

Avec l'apparition de journaux de vulgarisation et d'ouvrages tels que le Vidal du particulier, le médicament se retrouve de plus en plus banalisé dans notre société de consommation.

Les grandes surfaces en France commencent à prendre modèle sur leurs vis - à - vis américains et proposent des produits pharmaceutiques en vente libre à des prix défiant toute concurrence, malgré les protestations des pharmaciens d'officine.

Cette pratique va sembler - il se généraliser devant les enjeux commerciaux inhérents au marché des médicaments.

Les législateurs en France et à l'étranger n'en sont que plus vigilants en matière de Qualité. Ils s'efforcent ainsi de s'aligner sur les textes les plus rigoureux et de renforcer leur contrôle par le biais d'inspections et de visites, comme la pre - approval inspection pour la F.D.A..

Les industriels poursuivent eux aussi leurs efforts sur le plan de la maîtrise de la Qualité de leurs produits, de leur conception à leur délivrance. Cet objectif passe par l'expansion de systèmes performants et systématiquement appliqués, comme l'Assurance Qualité dont l'organisation rigoureuse permet d'assurer la gestion et la maîtrise des outils mis à la disposition des industriels.

La Qualité devient donc l'affaire de tous dans une entreprise pharmaceutique.

A l'heure où le monopole pharmaceutique en France est montré du doigt, les utilisateurs intermédiaires que sont le médecin et le pharmacien officinal

commence à disparaître au profit de l'automédication de plus en plus prisée par le patient. Bien sur, il faut préciser que cette pratique ne concerne que certains produits dits de confort et définis comme présentant peu de risques pour le patient.

Si cet usage vient à se généraliser, l'industriel n'en aura que plus de responsabilités vis à vis des utilisateurs principaux de ses produits. Il restera alors au législateur à définir la limite à partir de laquelle un médicament commence à être dangereux.

**BIBLIOGRAPHIE**

- 1- AFNOR  
Gérer et assurer la Qualité  
Afnor(Ed), Paris 1986
- 2- AFNOR  
Manuel de la Qualité  
Afnor(Ed), Paris 1987
- 3- C. AUXEMERY  
L'esprit et la lettre des procédures écrites  
Laboratoires KABI (Documents internes), 1989.
- 4- C. AUXEMERY  
Travaillons ensemble à l'amélioration de la Qualité  
Laboratoires KABI (Documents internes), 1989.
- 5- C. AUXEMERY  
Initiation aux Bonnes Pratiques de Fabrication  
Laboratoires KABI (Documents internes), 1993.
- 6- C. AUXEMERY  
La formation du personnel dans l'entreprise  
Laboratoires KABI (Documents internes), 1987.
- 7- G. BOUVENOT  
Le médicament : naissance vie et mort d'un produit pas comme les autres  
INSERM - NATHAN (Ed), Paris, 1993



- 8- G. BOUVENOT  
Comment on devient médicament  
in Essais thérapeutiques mode d'emploi, INSERM (Ed), Paris, pp 5 - 7 (1994)
- 9- P. BRODSKY  
Drug plan inspection : what the F.D.A. inspector looks for  
F.D.A.(Ed), 1986
- 10- A.M. CHAUVEL  
Le diagnostique Qualité  
in Traité de la Qualité Totale, Dunod (Ed), Paris, pp 3 - 12 (1990)
- 11- A.M. CHAUVEL  
Faire le pas vers le management par la Qualité  
Qualitique, n°55, 34 - 56 (1994)
- 12- Communication, Structure, Perfectionnement (Institut de Formation permanente :  
CSP)  
Assurance de la Qualité et Certification  
Laboratoires FOURNIER SCA (Document interne), 1991
- 13- CFPA (Institut de Formation)  
U.S. F.D.A. regulatory Compliance  
Laboratoires FOURNIER SCA (Document interne), 1992
- 14- Département ministériel de la Santé  
Code de la Santé Publique  
Ordre National des Pharmaciens (Ed), Paris, 1993
- 15- Des mots pour la pharmacie. Dictionnaire  
Auteur anonyme, Editions de Santé, Paris, 1990

- 16- C. DOUCET  
Assurance de la Qualité et certification des entreprises  
in *Traité de la Qualité Totale*, Dunod (Ed), Paris, pp 3 - 12 (1990)
- 17- J.M. DOUCHY  
Le Management stratégique par la Qualité dans les activités industrielles et de service  
in *Traité de la Qualité Totale*, Dunod (Ed), Paris, pp 3 - 12 (1990)
- 18- Drug Information Association (Institut de Formation DIA)  
Pre - approval inspection  
Laboratoires FOURNIER SCA (Document interne) 1992
- 19- F.D.A. (Food and Drug Administration : U.S. Department of Health and Human services Public Health)  
F.D.A.'s Guide to inspections of oral solid dosage forms Pre/post approval issues for development and validation  
Quality Control Reports, 6 - 16 (1994)
- 20- F.D.A. (Food and Drug Administration : U.S. Department of Health and Human services Public Health)  
Factory inspections, 1 - 36 (1991)
- 21- F.D.A. (Food and Drug Administration : U.S. Department of Health and Human services Public Health)  
Preapproval inspections/investigations  
Compliance program guidance manual, 46, (1992)
- 22- F.D.A. (Food and Drug Administration : U.S. Department of Health and Human services Public Health)  
Guide to inspection of Bulk Pharmaceutical Chemicals  
Reference Materials and Training for Investigators, 1991

- 23- F.D.A. (Food and Drug Administration)  
Current good manufacturing practice in manufacturing processing, packing or holding of drugs; general  
in Code of federal regulations, F.D.A. (Ed), 78 - 80 (1994)
- 24- F.D.A. (Food and Drug Administration)  
Current good manufacturing practice for finished pharmaceuticals  
in Code of federal regulations, F.D.A. (Ed), 80 - 100 (1994)
- 25- F. GUILLEMETTE  
Ces médicaments français qui franchissent l'Atlantique  
Impact Médecin, 680, 3 (1995)
- 26- IDET - CEGOS  
Les objectifs d'une saine gestion de la Qualité  
Laboratoires FOURNIER SCA (Document interne), 1981
- 27- Institut de formation de l'Industrie Pharmaceutique (IFIP)  
Normes ISO 9000 : application à l'Industrie Pharmaceutique  
Laboratoires FOURNIER SCA (Document interne), 1991
- 28- Institut de formation de l'Industrie Pharmaceutique (IFIP)  
Au delà des aspects réglementaires : le Dossier de lot comme outil de gestion économique et de maîtrise de la Qualité  
Laboratoires FOURNIER SCA (Document interne), 1991
- 29- Institut de formation de l'Industrie Pharmaceutique (IFIP)  
Pratiques d'assurance et de gestion de la Qualité en Production  
Laboratoires FOURNIER SCA (Document interne), 1993
- 30- B. JOUSLIN DE NORAY  
Le mouvement international de la Qualité  
in Traité de la Qualité Totale, Dunod (Ed), Paris, pp 3 - 12 (1990)

- 31- S. LAGNEAU  
D.M.F. / P.M.F. : USA - CANADA - FRANCE / CEE  
Département des Affaires Règlementaires et Enregistrement  
Laboratoires FOURNIER SCA (Document interne), 1992
- 32- J. LANET  
Systèmes d'Assurance de Qualité dans l'Industrie des Médicaments  
Thèse de doctorat de l'Université de Lille, mention Pharmacie, 1985
- 33- A.J MERLIN  
L'Assurance Qualité dans les établissements Pharmaceutiques de Production  
Thèse de doctorat de l'Université de Tours, mention Pharmacie, n°3/U, 1983
- 34- Ministère de la Santé et de l'Action Humanitaire  
Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication  
IV ème Edition, Maison - Neuve, 1993
- 35- B. PAVIE-LATOURE  
La compétitivité par la Qualité  
Revue Française de Gestion, 84 - 92, Juin, juillet, août 1985
- 36- Petit LAROUSSE illustré  
Librairie Larousse, Paris, 1986
- 37- I. RACOUCHOT  
Preparing for and passing an F.D.A. Inspection  
Laboratoires FOURNIER Formation ANISFELD (Document interne), 1994
- 38- O. RENEUX  
Rapport de Stage 6ème année de Pharmacie aux Laboratoires VETOQUINOL  
Faculté de Pharmacie de Besançon, 1993

- 39- A. RICHARD  
Mise en place de procédures pour la maîtrise de la contamination en zones  
d'atmosphère contrôlée  
Thèse de doctorat de l'Université de Dijon, mention Pharmacie, 1992
- 40- T. RIGGS  
F.D.A. inspections be prepared  
FDC Development Corporation, Washington D.C., 1980
- 41- J. SHARP  
Les règles Qualité  
Laboratoires FOURNIER SCA (document interne), 1994
- 42- SIGMA CONTROLE (Institut de Formation)  
Les B.P.F. aux Laboratoires FOURNIER - URGO - INERGIE  
Laboratoires FOURNIER SCA (document interne), 1993
- 43- C. VERMEULEN  
Formation B.P.F.  
Laboratoires FOURNIER SCA (document interne), 1992
- 44- M. WELLS  
Foreign F.D.A. Pre-approval Inspections : Requirement / Preparation  
PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technologie, 48, n°6; 330 - 332  
(1994)

## ANNEXES

Annexe 1 : correspondances des normes ISO entre elles

Annexe 2 : essai de comparaison ISO 9004 et B.P.F.

Annexe 3 : liste des documents compris dans le Dossier Maître

Annexe 4 : architecture du Dossier Maître


**NORMES ISO 9000 ET INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE**
**CORRESPONDANCE DES TITRES DE RUBRIQUES DU CHAPITRE 4  
EXIGENCES EN MATIERE DE SYSTEME QUALITE  
DES NORMES ISO 9001/2/3**

Titres des rubriques dans 9001/2/3	Numéro des rubriques			Correspondance avec Chapitres de ISO 9004
	9001	9002	9003	
Responsabilité de la direction	4.1	4.1	4.1	4
Système Qualité	4.2	4.2	4.2	5
Revue de contrat	4.3	4.3	⊖	⊖
Maîtrise de la conception	4.4	⊖	⊖	8
Maîtrise des documents	4.5	4.4	4.3	17
Achats	4.6	4.5	⊖	9
Produits fournis par l'acheteur	4.7	4.6	⊖	⊖
Identification et traçabilité du produit	4.8	4.7	4.4	16-19
Maîtrise des procédés	4.9	4.8	⊖	10-11
Contrôles et essais	4.10	4.9	4.5	12
Maîtrise des équipements de contrôle	4.11	4.10	4.6	13
Etat des contrôles et des essais	4.12	4.11	4.7	17
Maîtrise du produit non conforme	4.13	4.12	4.8	14
Actions correctives	4.14	4.13	⊖	15
Manutention, stockage, livraison	4.15	4.14	4.9	16
Enregistrements relatifs à la Qualité	4.16	4.15	4.10	17
Audits qualité interne	4.17	4.16	⊖	5.4
Formation	4.18	4.17	4.11	18
Soutien après la vente	4.19	⊖	⊖	16
Techniques statistiques	4.20	4.18	4.12	20

⊕ 6 Aspects économiques  
⊕ 7 Qualité en marketing



## NORMES ISO 9000 ET INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

ESSAI DE COMPARAISON ENTRE ISO 9004 ET BPF Eur.

par

A. LEHIR et C. NIVET

ISO 9004 <small>Décembre 1988</small>	BPF Eur. <small>Janvier 1993</small>
<b>0 - Introduction</b>	
Un Syst. G.Q. doit être conçu :	
- pour répondre aux besoins des clients	• - Besoins des clients, angle santé seulement <i>Ch 1 principe</i>
- tout en protégeant les intérêts de l'entreprise	• - pas BPF
- en prenant en considération les risques, coûts et bénéfices.	• - risques pour client seulement <i>Ch. 1 principe</i>
<b>1. OBJET- DOMAINE D'APPLICATION</b>	
Mettre en oeuvre un Syst. G.Q.	• Servir de référence lors des examens des demandes • d'autorisation de fabrication et lors des inspections. <i>Introduction</i>
	• Concept de la G.Q. <i>Ch. 1</i>
<b>2 REFERENCES</b>	
ISO 8402/9000 9001/2/3	• Directive 75/319/CEE <i>Introduction</i>
<b>3 DEFINITIONS</b>	
Organisme. Entreprise	• 33 définitions <i>Glossaire</i>
Exigences de la société. Client	
<b>4. RESPONSABILITE DE LA DIRECTION</b>	
Prendre toutes mesures nécessaires pour que sa politique de qualité soit comprise, mise en oeuvre et entretenue.	• Le titulaire d'une autorisation de fabrication doit fabriquer des médicaments répondant aux exigences du dossier d'AMM. • La réalisation de cet objectif engage la responsabilité de la direction de l'entreprise et du Pharmacien Responsable. • L'entreprise doit posséder un S.A.Q. bien conçu. • correctement mis en oeuvre et effectivement contrôlé. <i>Ch. 1. Principe</i>
<b>5. PRINCIPES DU SYSTEME QUALITE</b>	
<b>5.1 Boucle de la Q.</b>	• Pas BPF car toute amélioration passe par modification du Dossier d'AMM
<b>5.2 Structure du S.Q. :</b>	
Direction responsable de la qualité.	• Personnel qualifié en nombre suffisant.
Responsabilités définies. Délégations	• Responsabilités individuelles clairement définies par écrit organigramme.
Structure organisationnelle. Ressources en personnel suffisantes et appropriées (personnel, compétences et équipements.)	• Postes clés et délégations : (attribution précises) <i>Ch. 2</i>
Procédures. Actions préventives.	
Objectifs et performances sur le plan qualité.	• Pas d'équivalent car pas d'objectifs de performances dans BPF
<b>5.3 Documentation</b>	
Procédures. Manuel qualité	• Spécifications
Plans qualité. Enregistrement	• Instructions
	• Dossier lot fabrication
	• Dossier lot conditionnement
	• Procédures - Enregistrement <i>Ch. 4</i>
<b>5.4 Audit</b>	
Généralités	• Auto-inspection pour vérifier la mise en oeuvre des BPF et proposer mesures correctives (organisation des auto-inspections non précisée) <i>Ch. 9</i>
Plan et exécution d'audit	
Communication et suivi	
<b>5.5 Revue et évaluation du S.G.Q. éventuellement actualisation</b>	
<b>6. ASPECTS ECONOMIQUES</b>	
Considération sur les coûts relatifs à la qualité	• Pas BPF.
<b>7. QUALITE EN MERCATIQUE</b>	
Rôle de la mercatique : définition des exigences de qualité relatives au produit.	• Hors BPF mais dans cadre des études qui aboutissent à la demande d'AMM + pharmacovigilance
Descriptif relatif au produit	
Retour d'information des clients	• BPF : réclamations <i>Ch. 8</i>





### 8. QUALITE EN DEFINITION ET CONCEPTION

Contribution de la définition et de la conception à la qualité

Définition et planification du projet

Essais et mesurage du produit

Qualification et validation de la conception

Revue de conception

Conception de référence et lancement en production

Revue d'aptitude à la mise sur le marché

Maîtrise des modifications de conception

Requalification de la conception

Hors BPF mais en amont: le dossier d'AMM doit contenir tous les éléments concernant les qualifications et validations à mettre en oeuvre en cours de production.

La validation est un pilier majeur des BPF

5.21 à 5.24 et 45 fois citée

### 9. QUALITE EN APPROVISIONNEMENT

Exigences relatives aux spécifications

Sélection des fournisseurs qualifiés

Agrément du S.Q. du fournisseur

Agrément des méthodes de vérification

Dispositifs relatifs aux litiges

Contrôles à réception

Enregistrements à la réception

- L'approvisionnement apparaît sous les titres :
- Matières premières 5.25 à 5.34
- Articles de conditionnements 5.40 à 5.43
- pas question d'agrément
- - ni du SAQ du fournisseur
- - ni des méthodes de vérification (du fournisseur)
- équivalent : 4.22 + lignes directrices Ch.6
- équivalent : 4.19 et 4.20
- L'engagement du fournisseur est
- traité hors BPF : ex. pharmacopées
- demande d'AMM
- Litiges : hors BPF

### 10. QUALITE EN PRODUCTION

Préparation en vue de la maîtrise de la production:

- Conditions maîtrisées..
- Contrôles appropriés
- Vérification à chaque étape (Cartes de contrôle, plan d'échantillonnage statistique)
- Information du personnel
- Contrôles «en cours et en fin» préparés et spécifiés et contrôle des équipements de vérification.

Capacité technique des procédés:

- La vérification des procédés de fabrication devrait inclure les matériels, les équipements, les matériels et logiciels informatiques, les procédures et le personnel.

Fournitures, moyens annexes et milieux de travail :

- eau, fluide, électricité, produits chimiques....
  - l'atmosphère : humidité, propreté.....
- doivent être maîtrisés et vérifiés si nécessaire.

Comparaison difficile de ce chapitre, car pour le médicament : imbrication étroite entre BPF et dossier d'AMM dans lesquels les validations sont à la base de toutes les options.

On trouve des éléments de ce chapitre dans :

- Production Ch. 5
- Locaux et matériel Ch. 3
- Validation Ch. 5

Zones 3.6 .... et annexe 1

Tout ceci apparaît aux niveaux :

- Contrôle de la Qualité. Ch.5 et 6
- Locaux et matériel (mais pas de programme de maintenance préventive) Ch. 3
- Systèmes informatisés annexe 5
- Documentation Ch. 4
- Validation Ch. 5 et 6

### 11. MAITRISE DE LA PRODUCTION

- Maîtrise et vérification des spécifications à tous les niveaux et traçabilité
- Maîtrise et maintenance des équipements et du matériel
- Attention particulière aux procédés spéciaux (contrôle difficile sur P.F.)
- Documentation
- Maîtrise des changements de procédés
- Maîtrise de l'état des vérifications

### 12. VERIFICATION DES PRODUITS

- Matériel et pièces à l'entrée
- Contrôles en cours de fabrication
- Vérification du P.F.

Approvisionnement en MP 5.27 et 5.28

en AC 5.42

Contrôles en cours 5.38 et 6.18

La procédure de la libération des lots est un paramètre des BPF qui apparaît à différents niveaux dont :

4.24 et 5.58 à 5.60



## I- PERSONNEL

THEMES	Sujets à traiter
ORGANIGRAMME	
FICHES DE FONCTION	
LISTE DU PERSONNEL	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Générale</li> <li>- Spécifique</li> <li>* Production</li> <li>* Conditionnement</li> <li>* Transposition Industrielle</li> <li>* Contrôle Qualité</li> <li>* Transposition Analytique</li> <li>* Maintenance</li> <li>* Stockage</li> <li>* Distribution</li> <li>* Assurance Qualité</li> </ul>
VISITEURS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Entrée et sortie</li> <li>- Informations préalables (hygiène / vêtements protecteurs)</li> <li>- Circuits</li> </ul>
HYGIENE	Procédures par service
SANTÉ	
VETEMENTS	Description selon les services Nettoyage des tenues

## II- LOCAUX

### II.1 SITE

THEMES	SUJETS A TRAITER
REFERENCE	
ACCES	
INSPECTIONS	Agence du Médicament / F.D.A.
ENTRETIEN	
QUALIFICATION	
ENVIRONNEMENT	<p>a) <u>Eaux</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Réseaux d'égouts (nettoyage; inspection...)</li> <li>- Station d'effluents</li> </ul> <p>b) <u>Déchets</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* Collecte - Enlèvement</li> <li>* Traitement (déchets spéciaux chimiques et non pharmaceutiques)</li> </ul> <p>c) <u>Température</u></p> <p>d) <u>Humidité</u></p> <p>e) <u>Eclairage</u></p>
NETTOYAGE	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Site extérieur</li> <li>- Bâtiments</li> </ul>
DÉSINFECTION	
SECURITE	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gardiennage</li> <li>- Incendie</li> <li>- Pollution</li> </ul>



**II- LOCAUX**  
**II.2 ZONE DE PRODUCTION**

THEMES	SUEJTS A TRAITER
ORGANISATION GENERALE	
IDENTIFICATION	
FONCTIONNEMENT	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Avant, pendant et après la fermeture</li> <li>- Carnet de bord</li> </ul>
ACCES	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Visiteurs; invités</li> <li>- Personnel (vestiaire; gestion des entrées et sorties...)</li> </ul>
CIRCULATION	
ALARMES - SECURITE	
NETTOYAGE	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Matériel et produits utilisés</li> <li>- Cycles</li> <li>- Validation</li> </ul>

## II- LOCAUX

### II.2 ZONE DE PRODUCTION (suite)

THEMES	SUJETS A TRAITER
DESINFECTION	
ENVIRONNEMENT	<p>a) <u>Suivi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Température / Humidité relative / Pression (Méthodes, Matériels utilisés)</li> <li>- Ventilation</li> <li>- Dispositions spécifiques par rapport à la libération de poussières</li> </ul> <p>b) <u>Vérification</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Débit de soufflage</li> <li>- Température / Humidité relative / Pression (Méthodes, Matériels utilisés)</li> </ul> <p>c) <u>Contrôle de la biocontamination</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Méthodes, matériel</li> <li>- Validation</li> <li>- Dispositions en cas d'anomalies</li> </ul>
ENTRETIEN - REPARATION DES LOCAUX	

**II- LOCAUX**  
**II.2 ZONE DE STOCKAGE - DISTRIBUTION**

THEMES	SUIVETS A TRAITER
ORGANISATION GENERALE	- Localisation - Organisation physique (réception; stockage, distribution)
ACCES	
CIRCULATION	
SECURITE	
ENVIRONNEMENT	Humidité relative / Température
ENTRETIEN	

**II- LOCAUX**  
**II.2 ZONE DE CONTROLE QUALITE**

THEMES	SUJETS A TRAITER
PRELEVEMENT	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Locaux utilisés</li> <li>- Identification</li> <li>- Méthodes</li> <li>- Matériel (nettoyage, rangement)</li> <li>- Précautions à prendre selon les produits à prélever</li> <li>- Stockage</li> </ul>
ECHANTILLONNAGE	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Accès</li> <li>- Entretien</li> <li>- Gestion</li> </ul>
LABORATOIRES	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Organisation générale</li> <li>- Nettoyage - Entretien</li> </ul>



**II- LOCAUX**  
**II.2 ZONE ANNEXES**

THEMES	SUEJETS A TRAITER
SALLE DE PAUSE	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilisation</li> <li>- Nettoyage</li> </ul>
VESTIAIRES	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilisation</li> <li>- Accès</li> <li>- Nettoyage</li> </ul>
ATELIERS D'ENTRETIEN	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Localisation</li> <li>- Organisation</li> <li>- Nettoyage</li> </ul>

### III. MATERIEL

THEMES	SUJETS A TRAITER
CAHIERS DES CHARGES	
VALIDATION	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Qualification de conception</li> <li>- Qualification d'installation</li> <li>- Qualification opérationnelle</li> <li>- Qualification du process</li> <li>- Robustesse</li> </ul>
IDENTIFICATION	
UTILISATION	
ENTRETIEN - REPARATION	Devenir des appareils défectueux
NETTOYAGE	
ETALONNAGE	
METROLOGIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Moyens de mesures</li> <li>* Appareils (temps; pression; débit; température; distance pesée)</li> <li>* Gestion</li> <li>* Etalonnage</li> <li>* Utilisation</li> <li>* Identification</li> <li>* Vérification</li> <li>- Traitement des non-conformités</li> <li>- Etalons (conservation; sous-traitance d'étalonnage; identification)</li> <li>- Accès</li> </ul>
VERIFICATION	
TRAITEMENT DES NON-CONFORMITES	

### IV. RECEPTION - STOCKAGE - FOURNISSEURS

THEMES	SUJETS A TRAITER
RECEPTION	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Globale</li> <li>- Détaillée</li> <li>- Gestion des anomalies</li> </ul>
STOCKAGE	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Identification</li> <li>- Gestion, péremption, inventaire</li> <li>- Procédures dégradées</li> <li>- Libération de matières pour la production</li> </ul>
FOURNISSEURS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Liste des fournisseurs agréés</li> <li>- Qualification (méthodologie - dossier)</li> <li>- Procédures d'agrément et partenariat</li> <li>- Audit Qualité</li> </ul>

**V. FABRICATION**  
**V.1 GENERALITES**

THEMES	SUJETS A TRAITER
GESTION DES FLUX	
RENDEMENT	
NON - CONFORMITES	Identification; stockage...
MANUTENTION	- Fourniture aux ateliers - Matières utilisées en production et conditionnement - Retour en stock

**V. FABRICATION**  
**V.2 MATIERES PREMIERES ET ARTICLES DE CONDITIONNEMENT**

<b>THEMES</b>	<b>SUJETS A TRAITER</b>
<b>REFERENCES</b>	Cahiers des charges
<b>PRELEVEMENT</b>	Plan d'échantillonnage
<b>DIAGNOSES</b>	
<b>CONTROLES</b>	



**V. FABRICATION**  
**V.3 OPERATIONS DE PRODUCTION ET CONDITIONNEMENT**

<b>THEMES</b>	<b>SUJETS A TRAITER</b>
<b>METHODES</b>	
<b>CONTROLES EN COURS</b>	
<b>GESTION DES ANOMALIES</b>	

### VI. CONTROLES

THEMES	SUJETS A TRAITER
GENERALITES	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cahiers de laboratoire</li> <li>- Modifications des méthodes de contrôle</li> <li>- Calcul de la date de péremption</li> <li>- Substances de référence et substances étalons</li> <li>- Réactifs</li> <li>- Echantillons témoins</li> <li>- Milieux de culture</li> </ul>
SPECIFICATIONS DE CONTROLE	
PRELEVEMENT DES PRODUITS SEMI - FINIS ET FINIS	
METHODES DE CONTROLE	Physico - chimiques et microbiologiques
VALIDATION	

**VII. GESTION DES PRODUITS FINIS**

THEMES	SUJETS A TRAITER
DOSSIERS DE LOT	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Constitution</li> <li>- Traçabilité</li> <li>- Archivage</li> </ul>
GESTION DES ANOMALIES INTERNES	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enquêtes</li> <li>- Réclamations internes</li> <li>- Enregistrement</li> <li>- Identification et stockage</li> <li>- Devenir (réintégration /destruction / retraitement / recontrôle)</li> </ul>
STOCKAGE DES PRODUITS FINIS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Identification, inventaire...</li> </ul>
LIBERATION	



**VIII. DISTRIBUTION - EXPORT**

THEMES	SUJETS A TRAITER
PREPARATION DE COMMANDES	
DISTRIBUTION	Suivi; traçabilité
EXPORT	- Identification - Gestion - Suivi des commandes

(THEME ABORDE DANS LE TABLEAU)

SUJET TRAITÉ	Codification	Désignation	Document	Classement	Archivage
	(Cahiers des charges)  (Procédures)  (Manuels utilisateurs)  (Protocoles)  (Rapports)				

Date  
Nom du fichier

Codification selon la procédure Assurance Qualité en vigueur

(THEME ABORDE DANS LE TABLEAU)

SUJET TRAITÉ	Fréquences	Normes

# TABLE DES MATIERES

	Pages :
<b>INTRODUCTION.....</b>	5
<b>I. <u>LE MEDICAMENT</u> .....</b>	8
<b>I.1 MISE AU POINT ET DEVELOPPEMENT D'UN MEDICAMENT .9</b>	
I.1.1 Découverte .....	9
I.1.2 Période pré-clinique.....	10
I.1.3 Période clinique.....	11
<b>I.2 DEFINITION ET CONSEQUENCES .....</b>	15
<b>I.3 CONTRAINTES LEGISLATIVES .....</b>	19
I.3.1 Contexte réglementaire en France pour l'industrie pharmaceutique	20
I.3.1.1 Concernant la distribution du médicament .....	21
I.3.1.2 Au niveau de l'entreprise pharmaceutique .....	24
I.3.2 Contexte réglementaire international .....	32
<b>II <u>LA QUALITE</u>.....</b>	36
<b>II.1 DEFINITION.....</b>	38
<b>II.2 MEDICAMENT ET QUALITE.....</b>	39
<b>II.3 L'ASSURANCE DE LA QUALITE.....</b>	45
II.3.1 Définition .....	46
II.3.2 Principes fondamentaux .....	47
II.3.3 Objectifs et justifications .....	50
II.3.4 Documents inhérents à l'Assurance Qualité .....	53
II.3.4.1 Etat des lieux.....	55
II.3.4.2 <i>Drug Master File, Product Master File</i> .....	57
II.3.4.3 Cahiers des Charges .....	58
II.3.4.4 Procédures.....	60

II.3.4.5	Spécifications, instructions de fabrication et de conditionnement.....	63
II.3.4.6	Dossier de lot .....	65

### **III APPLICATION DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION (B.P.F.)**

<b><u>DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE</u></b>	70
<b>III.1 OBJECTIFS</b>	72
<b>III.2 EXIGENCES DES B.P.F.</b>	76
III.2.1	Le milieu ..... 76
III.2.2	Le matériel ..... 79
III.2.3	Les matières..... 80
III.2.4	Les méthodes ..... 83
III.2.5	La main d'oeuvre ..... 86
III.2.6	Les documents..... 88

<b>IV <u>LA PRE-APPROVAL INSPECTION</u></b>	92
<b>IV.1 LES DIFFERENTES ETAPES DE L'AGREMENTATION F.D.A.</b>	95
<b>IV.2 LES G.M.P., BASE DE L'AGREMENTATION F.D.A.</b>	100
IV.2.1	Bref historique..... 100
IV.2.2	G.M.P. / B.P.F. .... 103
<b>IV.3 L'INSPECTION F.D.A.</b>	106
IV.3.1	Préparation d'une <i>pre-approval inspection</i> ..... 106
IV.3.1.1	Planning à long terme ..... 107
IV.3.1.2	Planning à court terme ..... 110
IV.3.1.3	Equipe d'accompagnement ..... 111
IV.3.2	Les points clés d'une <i>pre-approval inspection</i> ..... 116
IV.3.2.1	La documentation..... 117
IV.3.2.2	L'environnement..... 119
IV.3.3	Déroulement de l'inspection..... 120
IV.3.4	Conclusion de la <i>pre-approval inspection</i> : <i>wrap-up meeting</i> . 127
IV.3.5	Echecs et <i>pre-approval-inspection</i> ..... 130

<b>V DOSSIER MAITRE</b> .....	133
<b>V.1 DEFINITION</b> .....	134
<b>V.2 OBJECTIFS</b> .....	136
<b>V.3 UTILITE DU DOSSIER MAITRE</b> .....	137
V.3.1 Développement galénique et Transposition Analytique .....	137
V.3.2 Production, Conditionnement et Contrôle de la Qualité .....	137
V.3.3 Affaires Règlementaires .....	138
V.3.4 Assurance de la Qualité .....	139
<b>V.4 REDACTION ET COMPOSITION DU DOSSIER MAITRE</b> ...	141
<b>V.5 ARCHITECTURE DU DOCUMENT</b> .....	147
<b>V.6 GESTION DU DOSSIER MAITRE</b> .....	149
<b>CONCLUSION</b> .....	150
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	152
<b>ANNEXES</b> .....	158
Annexe 1 : correspondances des normes ISO entre elles	
Annexe 2 : essai de comparaison ISO 9004 et B.P.F.	
Annexe 3 : liste des documents compris dans le Dossier Maître	
Annexe 4 : architecture du Dossier Maître	
<b>LISTE DES REPRODUCTIONS</b>	
La Qualité à la conception .....	41
La spirale de l'évolution de la Qualité .....	44
Un médicament de Qualité assurée .....	75



**GOURRIN AGNES**

**QUALITE, DOSSIER MAITRE ET *PRE - APPROVAL INSPECTION* DANS  
UNE UNITE DE PRODUCTION**

THESE DE DOCTORAT EN PHARMACIE. LIMOGES. 1995

Mots clés :

Qualité - Assurance Qualité - B.P.F. - F.D.A.

Dossier Maître - Pre - approval inspection

---

**RESUME DE LA THESE**

La Qualité d'un produit pharmaceutique se construit tout au long du développement de médicament et doit être maintenue lors de sa fabrication.

Pour cela, l'Industrie Pharmaceutique s'appuie notamment sur une structure organisée et systématique, l'Assurance Qualité, dont le concept est étroitement intriqué avec celui des Bonnes Pratiques de Fabrication.

Compte tenu de son internationalisation, l'industrie du médicament doit prendre en compte des recommandations et réglementations issues des autorités compétentes de divers pays. Elle doit de plus satisfaire à une série d'étapes obligées, en vue d'obtenir les autorisations de mise sur le marché dans les pays prospectés.

Ainsi aux Etats - Unis, la pre - approval inspection est une étape importante avant l'agrément F.D.A. et concerne l'ensemble des acteurs de l'entreprise. Elle peut être préparée à l'aide d'un dossier recouvrant l'ensemble de la documentation inhérente au process de fabrication du médicament candidat : le Dossier Maître.

---

JURY

**Président :** Madame D. CHULIA, Professeur à la Faculté de Limoges

**Jury :** Monsieur JP. BASLY

**Jury :** Madame I. RACOUCHOT, Pharmacien Assurance Qualité

