

Faculté de Pharmacie

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 24 janvier 2020

Par Margot HUCHET

Né(e) le 28 août 1995 à Bourges

La Revue Qualité Gamme en sous-traitance au sein d'une industrie pharmaceutique vétérinaire

Thèse dirigée par le Docteur Karine BEAUBRUN-GIRY

Examineurs :

M. le Professeur Serge BATTU

Mme. le Docteur Karine BEAUBRUN-GIRY

Mme. le Docteur Claire LOGEAIS

Président du jury

Directrice

Co-directrice



Faculté de Pharmacie

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 24 janvier 2020

Par Margot HUCHET

Né(e) le 28 août 1995 à Bourges

La Revue Qualité Gamme en sous-traitance au sein d'une industrie pharmaceutique vétérinaire

Thèse dirigée par le Docteur Karine BEAUBRUN-GIRY

Examineurs :

M. le Professeur Serge BATTU

Mme. le Docteur Karine BEAUBRUN-GIRY

Mme. le Docteur Claire LOGEAIS

Président du jury

Directrice

Co-directrice



Liste des enseignants

Le 1^{er} novembre 2018

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
FAGNERE Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
TROUILLAS Patrick	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	HÉMATOLOGIE (du 01.11.2018 au 31.10.2019)
-------------------------	--

JOST Jérémy

PHARMACIE CLINIQUE

(du 01.11.2018 au 31.10.2019)

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

BEAUBRUN-GIRY Karine

PHARMACOTECHNIE

BÉGAUD Gaëlle

CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTRÔLE DU
MÉDICAMENT

BILLET Fabrice

PHYSIOLOGIE

CALLISTE Claude

BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET
INFORMATIQUE

CLÉDAT Dominique

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

COMBY Francis

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

COURTIOUX Bertrand

PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE

DELEBASSÉE Sylvie

MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-
IMMUNOLOGIE

DEMIOT Claire-Elise

PHARMACOLOGIE

FABRE Gabin

SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET
INGÉNIERIE APPLIQUÉE

FROISSARD Didier

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

JAMBUT Anne-Catherine

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

LABROUSSE Pascal

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

LAVERDET-POUCH Betty

PHARMACIE GALÉNIQUE

LEGER David

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

MARION-THORE Sandrine

CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
(jusqu'au 31.01.2019)

MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATÉRIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

BOUDOT Clotilde	MICROBIOLOGIE (du 01.09.2018 au 31.08.2019)
RIOUX Benjamin	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE (du 01.09.2018 au 31.08.2019)

PROFESSEUR CERTIFIÉ

VERCELLIN Karen	ANGLAIS
------------------------	---------

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques	(jusqu'au 30/09/2019)
DREYFUSS Gilles	(jusqu'au 30/09/2019)
MOESCH Christian	(jusqu'au 01.01.2019)

Remerciements

À mon Président du jury, Monsieur le Professeur Serge BATTU,

Je vous remercie d'avoir accepté de présider cette thèse. Merci pour les enseignements que vous avez prodigués au cours de mon cursus.

À ma directrice de thèse, Madame le Docteur Karine BEAUBRUN-GIRY,

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ma thèse et d'avoir initié mon envie de découvrir le monde de l'Assurance Qualité au travers de vos enseignements.

À ma co-Directrice de thèse, Madame le Docteur Claire LOGEAIS,

Je vous remercie de votre présence dans ce jury et d'avoir accepté de m'accompagner dans la rédaction de cette thèse. Merci également pour tout ce que vous m'avez appris durant mon stage.

Au service d'Assurance Qualité de Wyjolab,

Merci de m'avoir accueillie dans votre équipe et de m'avoir fait découvrir le monde de l'Assurance Qualité.

Au département d'Assurance Qualité de Boehringer Ingelheim Toulouse,

Merci pour votre accueil et votre gentillesse tout au long de ces 6 mois de stage, j'ai beaucoup appris à vos côtés.

À mes parents,

Merci de m'avoir toujours soutenue et encouragée dans mes études et dans la vie. Une fille Docteur en Pharmacie ne suffisait pas, en voilà deux !

À ma sœur,

Merci de m'avoir toujours supportée (dans tous les sens du termes) depuis ma naissance et de m'avoir fait découvrir la Pharmacie, sans toi je ne serai pas là aujourd'hui.

À ma famille,

Merci de m'avoir toujours encouragée depuis ma plus tendre enfance.

À mes amis,

Merci à Nana, mon binôme de TP, mon binôme de voyage, mon binôme de la vie. Soutenir nos thèses le même jour est une belle finalité à nos études de Pharmacie.

Merci à PM, pour toutes ces soirées infusions, je n'aurai pas pu rêver d'avoir un aussi bon voisin pendant mes études. Très heureuse également de soutenir ma thèse le même jour que toi.

Merci à Ismahan, Sanaa, Élisabeth, Lucile, Caroline pour ces belles années d'études passées à vos côtés.

Merci aux copains du lycée Arthur, Johan, Laura, Mylène, Quentin, Thomas, pour tous ces moments mémorables passés en votre compagnie.

Merci à Katia, pour ta présence (même lointaine) et pour ton indéfectible bonne humeur.

Merci à Youssef, de me faire toujours autant rire et de m'avoir encouragée tout au long de l'écriture de cette thèse.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction	17
I. La Revue Qualité Produit/Gamme au sein du système qualité pharmaceutique d'une industrie vétérinaire	18
I.1. Réglementation concernant la Revue Qualité Gamme/Produit.....	18
I.1.1. Les BPF	18
I.1.1.1. Présentation des BPF	18
I.1.1.2. Les exigences des BPF vétérinaires (1).....	18
I.1.2. cGMP	20
I.1.3. L'US CFR.....	21
I.1.3.1. Présentation de l'US CFR	21
I.1.3.2. Les exigences de l'US CFR	21
I.2. Le Système Qualité Pharmaceutique au sein d'une industrie vétérinaire	21
I.2.1. La gestion des problèmes qualité	22
I.2.1.1. La gestion des déviations et OOS.....	22
I.2.1.1.1. Définition déviation et OOS	22
I.2.1.1.2. Processus de gestion d'une déviation	22
I.2.1.1.2.1. Création de la documentation relative à la déviation	23
I.2.1.1.2.2. Évaluation initiale.....	23
I.2.1.1.2.3. Investigation	23
I.2.1.1.2.4. Clôture de la déviation	24
I.2.1.2. La gestion des réclamations,.....	24
I.2.1.2.1.1. Définition d'une réclamation	24
I.2.1.2.1.2. La gestion des réclamations	24
I.2.1.2.1.2.1. Enregistrement	24
I.2.1.2.1.2.2. Évaluation initiale.....	25
I.2.1.2.1.2.3. Traitement / Investigation	25
I.2.1.2.1.2.4. Réponse finale et clôture.....	25
I.2.2. La résolution des problèmes qualité	25
I.2.2.1. Les CAPA.....	26
I.2.2.1.1. Définition des CAPA	26
I.2.2.1.1.1. Les actions préventives.....	26
I.2.2.1.1.2. Les actions correctives.....	26
I.2.2.1.1.3. Les actions de correction	26
I.2.2.1.2. La gestion des CAPA.....	26
I.2.2.1.2.1. Système de CAPA selon ICHQ10.....	26
I.2.2.1.2.2. Processus de gestion d'une CAPA	26
I.2.2.1.2.2.1. Création de la CAPA	27
I.2.2.1.2.2.2. Réalisation de la CAPA	27
I.2.2.1.2.2.3. Clôture de la CAPA	27
I.2.2.2. Les rappels de lot	27
I.2.2.2.1. Définition d'un rappel de lot	27
I.2.2.2.2. Processus de gestion d'un rappel de lot.....	28
I.2.2.2.2.1. L'investigation du défaut qualité par l'exploitant.....	28
I.2.2.2.2.2. L'évaluation du risque du défaut qualité par l'Anses.....	28
I.2.2.2.2.3. Mise en œuvre du rappel de lot par l'exploitant	28

I.2.2.2.4. Clôture du rappel par l'Anses	28
I.2.3. Les outils d'évaluation de la qualité	29
I.2.3.1. Les contrôles en cours de fabrication et contrôles des produits finis	29
I.2.3.1.1. Les contrôles en cours de fabrication	29
I.2.3.1.2. Les contrôles des produits finis	29
I.2.3.2. La capabilité process.....	29
I.2.3.2.1. Les indices de Capabilité.....	30
I.2.3.2.1.1. Cp.....	30
I.2.3.2.1.1.1. Définition du Cp	30
I.2.3.2.1.1.2. Interprétation du Cp.....	31
I.2.3.2.1.2. Cpk.....	32
I.2.3.2.1.2.1. Définition du Cpk	32
I.2.3.2.1.2.2. Interprétation du Cpk	33
I.2.3.2.1.3. Le pourcentage d'OOS estimés	33
I.2.3.2.1.4. Conclusion sur les indices de capabilité	34
I.2.3.3. Les études de stabilités.....	34
I.2.3.3.1. Les études de stabilité selon VICH GL3 (14).....	35
I.2.3.3.1.1. But des études de stabilité	35
I.2.3.3.1.2. Fréquence des études de stabilité	35
I.2.3.3.2. Le programme de suivi des stabilités des médicaments en post-AMM....	36
I.2.3.3.2.1. Objectif des programmes de suivi de stabilité.....	36
I.2.3.3.2.2. Mise en place des études de stabilité (1).....	36
I.2.3.3.2.2.1. Rédaction des protocoles	36
I.2.3.3.2.2.2. Fréquence des études de stabilité.....	36
I.2.3.4. La pharmacovigilance	36
I.2.3.4.1. Définition de la pharmacovigilance	37
I.2.3.4.2. Les autorités compétentes en matière de pharmacovigilance en France	37
I.2.3.4.3. Responsabilités	37
I.2.3.4.3.1. Responsabilités des professionnels de santé	37
I.2.3.4.3.2. Responsabilités du responsable de la mise sur le marché du médicament.....	37
I.2.4. Les outils de maîtrise de la qualité.....	38
I.2.4.1. La gestion des changements (change control)	38
I.2.4.1.1. La maîtrise du changement selon ICHQ10.....	38
I.2.4.1.2. Processus de gestion d'un changement.....	38
I.2.4.1.2.1. Création et proposition du changement	39
I.2.4.1.2.2. Définition du plan d'actions	39
I.2.4.1.2.3. Approbation par un groupe d'experts.....	39
I.2.4.1.2.4. Mise en place des actions	39
I.2.4.1.2.5. Clôture du changement.....	40
I.2.4.2. Les variations d'AMM	40
I.2.4.2.1. Modifications de type IA.....	40
I.2.4.2.2. Modifications de type IB.....	40
I.2.4.2.3. Modifications de type II	40
I.2.4.2.4. Principe à adopter en fonction du type de variation.....	41
I.2.4.3. Les inspections réglementaires	41
I.2.5. Les cahiers des charges	42
I.2.5.1. Définition d'un cahier des charges/contrat technique.....	42

I.2.5.2. Contenu d'un cahier des charges/contrat technique	42
II. La Revue Qualité Gamme en sous-traitance dans une industrie pharmaceutique vétérinaire	44
II.1. Élaboration de la Revue Qualité Gamme	44
II.1.1. Quand ?	44
II.1.2. Qui ?	44
II.1.3. Comment ?	44
II.1.3.1. PQR des CMOs.....	45
II.1.3.2. LIMS	45
II.1.3.3. Application statistique (CAPVER)	45
II.1.3.4. TrackWise	46
II.1.3.5. ERP (Oracle)	46
II.2. Objectifs de la Revue Qualité Gamme	46
II.2.1. Vérification de la cohérence des procédés	46
II.2.2. Mise en avant des tendances	46
II.2.3. Identification des améliorations possibles.....	47
II.2.4. Définition des CAPA à instaurer	47
II.3. Description de la Revue Qualité Gamme	48
II.3.1. Généralités sur la gamme	48
II.3.1.1. Présentation des produits constituant la gamme	48
II.3.1.2. Nombre de lots libérés	48
II.3.2. Revue des matières premières, des excipients et des articles de conditionnement	48
II.3.3. Revue des lots libérés.....	49
II.3.3.1. Revue du nombre de lots libérés.....	49
II.3.3.2. Revue des statuts des lots	50
II.3.4. Revue des déviations et des résultats hors spécifications (OOS)	51
II.3.4.1. Synthèse des déviations majeures.....	51
II.3.4.2. Exemple de tableau présentant les déviations.....	51
II.3.5. Revue des CAPA.....	53
II.3.5.1. État des lieux des CAPA	53
II.3.5.2. Exemple de tableau présentant les CAPA	54
II.3.6. Revue des IPC et données analytiques.....	54
II.3.7. Revue des contrôles	55
II.3.7.1. Présentation des résultats de contrôle	55
II.3.7.2. Exemple de tableau récapitulatif des résultats de capabilité.....	55
II.3.8. Revue des analyses de tendance	56
II.3.9. Revue des données de stabilité.....	56
II.3.9.1. Les stabilités initiées par le site	56
II.3.9.2. Les stabilités initiées par les CMOs	57
II.3.10. Revue des changes control	58
II.3.10.1. État des lieux des changes control.....	58
II.3.10.2. Exemple de tableau présentant les changes control.....	58
II.3.11. Revue des statuts de qualification/validation	58
II.3.12. Revue des variations d'AMM et des engagements pris auprès des autorités	58
II.3.12.1. Les nouveaux enregistrements	59
II.3.12.2. Les variations d'AMM	59
II.3.13. Revue des retours, réclamations, rappels	59

II.3.13.1. Retours	59
II.3.13.2. Réclamations.....	59
II.3.13.3. Rappels de lot	61
II.3.14. Revue des données de pharmacovigilance	61
II.3.14.1. Revue des effets indésirables	61
II.3.14.2. Revue des LOE	62
II.3.15. Revue des contrats et cahier des charges.....	63
II.3.16. Revue des inspections règlementaires	64
II.3.17. Revue des actions identifiées dans la dernière revue	64
II.3.18. Résumé des actions identifiées dans la revue.....	64
II.3.19. Conclusion	64
II.3.20. Annexes	65
II.4. Avantages de la Revue Qualité Gamme	65
II.4.1. Outil d'amélioration continue.....	65
II.4.2. Harmonisation du niveau qualité.....	65
II.4.3. Détection de problèmes communs	65
Conclusion	67
Références bibliographiques.....	68
Serment De Galien.....	70

Table des illustrations

Figure 1 : Processus de gestion d'une déviation	22
Figure 2 : Processus de gestion d'une réclamation	24
Figure 3 : Processus de gestion d'une CAPA	27
Figure 4 : Processus de gestion d'un rappel de lot	28
Figure 5 : Graphique représentant un indice de capabilité Cp correct.....	31
Figure 6 : Graphique représentant un indice de capabilité Cp incorrect	32
Figure 7 : Graphique représentant le Cpk.....	33
Figure 8 : Fréquence pour réaliser les essais de stabilité.....	35
Figure 9 : Processus de gestion d'un changement	39
Figure 10 : Graphique illustrant le nombre de lots libérés par CMO	50
Figure 11 : Graphique illustrant le nombre de réclamations par CMO.....	60

Table des tableaux

Tableau 1 : Limites de décision pour la capabilité	34
Tableau 2 : Principe à adopter selon le type de modification d'AMM	41
Tableau 3 : Exemple d'un tableau récapitulatif des déviations	52
Tableau 4 : Exemple de tableau récapitulatif des CAPA	54
Tableau 5 : Exemple de tableau récapitulant les résultats de capabilité	55
Tableau 6 : Exemple de tableau récapitulatif des études de stabilités	57
Tableau 7 : Exemple de tableau récapitulatif des stabilités initiées par les CMOs	57
Tableau 8 : Exemple d'un tableau regroupant les changes control	58
Tableau 9 : Exemple d'un tableau regroupant les nouveaux enregistrements	59
Tableau 10 : Exemple d'un tableau regroupant les réclamations	60
Tableau 11 : Entête du tableau regroupant le nombre d'effets indésirables par produit.....	62
Tableau 12 : Entête du tableau regroupant le nombre de LOE par produit	62
Tableau 13 : Exemple d'un tableau regroupant le statut des cahiers des charges.....	63

Abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
AQ	Assurance Qualité
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CAPA	Corrective Action Preventive Action
cGMP	current Good Manufacturing Products
CFR	Code of Federal Regulations
CMO	Contract Manufacturing Organization
CQ	Contrôle Qualité
ERP	Enterprise Resource Planning
FDA	Food and Drug Administration
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IPC	In Process Control
OOS	Out Of Specification
PQR	Product Quality Review
QAA	Quality Assurance Agreement
VICH	International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products

Introduction

Afin de répondre aux multiples exigences réglementaires, les entreprises pharmaceutiques vétérinaires sont tenues de mettre en place, et de faire vivre leur système qualité pharmaceutique pour assurer la qualité du produit médicamenteux final.

Au sein des industries pharmaceutiques, la Revue Qualité Gamme se positionne ainsi comme un élément central et majeur de tout système de gestion de la qualité complet et efficace. Source d'informations très riche, cette revue est un document clé qui sera examiné avec attention lors des inspections opérées par les différentes autorités de santé telle que l'Anses en France.

Sans cesse en quête d'un niveau de qualité optimale, l'amélioration continue est un sujet qui se trouve au cœur des préoccupations des industriels, la Revue Qualité faisant partie intégrante des outils d'amélioration continue d'une entreprise.

La Revue Qualité Gamme Sous-traitance permet d'avoir une vision globale car elle regroupe tous les produits fabriqués par les sous-traitants de fabrication quel que soit leur forme (solution injectable, pâte orale, chew...).

C'est donc une obligation réglementaire mais aussi un élément de travail très important qui peut profiter à toutes les personnes susceptibles d'utiliser cet outil.

Une première partie générale fera état de la réglementation relative aux Revues Qualité Produit/Gamme et une explication des termes et notion qualité abordés au cours de la revue sera apportée.

Puis une seconde partie sera portée sur la Revue Qualité Gamme en elle-même en particulier l'élaboration de la revue, les objectifs, la description de la revue illustrée avec des exemples concrets et les avantages que procurent la Revue Qualité Gamme en Sous-traitance.

I. La Revue Qualité Produit/Gamme au sein du système qualité pharmaceutique d'une industrie vétérinaire

Les Revues Qualité Gamme sont des Revues Qualité qui regroupent tous les produits d'une même gamme. Elles ne sont pas considérées en elles-mêmes comme des exigences réglementaires mais il est cependant obligatoire pour une entreprise d'élaborer des Revues Qualité Produit. C'est pourquoi, l'ensemble des textes réglementaires mentionnent le terme Revue Qualité Produit.

I.1. Réglementation concernant la Revue Qualité Gamme/Produit

Les différentes réglementations qu'elles soient française, européenne ou américaine, énoncent clairement le fait de devoir réaliser des Revues Qualité Produit sur les produits pharmaceutiques finis. Parmi ces textes, les BPF au niveau français, les cGMP au niveau européen et le CFR au niveau américain, sont présentés ci-dessous.

I.1.1. Les BPF

I.1.1.1. Présentation des BPF

Afin d'être mis sur le marché, un médicament vétérinaire doit répondre à de nombreuses exigences notamment celles édictées par les BPF des médicaments vétérinaires. (1) Les BPF correspondent à la traduction française des Good Manufacturing Practices. En effet, celles-ci ont pour objectif de garantir un niveau de qualité optimal des médicaments dans le but d'assurer la sécurité des animaux recevant le traitement. Les BPF portent aussi bien sur la production que sur le contrôle des produits médicamenteux. Ainsi, elles permettent de garantir que les médicaments sont produits et contrôlés conformément aux caractéristiques de son AMM. Les BPF sont divisées en 9 grands chapitres et en plusieurs lignes directrices.

Les BPF ne mentionnent pas explicitement les Revues Qualité Gamme mais le chapitre 1 concernant le système qualité pharmaceutique énonce formellement la composition des Revues Qualité Produit.

I.1.1.2. Les exigences des BPF vétérinaires (1)

Selon les BPF, les revues qualité doivent être réalisées une fois par an et elles doivent prendre en considération les revues des années précédentes. Elles ont pour but de vérifier la répétabilité des procédés et l'appropriation des spécifications pour les matières premières et

les produits finis. Cela permet de mettre en exergue une possible évolution et de déterminer les améliorations à apporter soit au produit soit aux procédés. Les BPF présentent de manière détaillée le contenu des Revues Qualité Produit. Elles doivent contenir une revue des points suivants :

- *« Une revue des matières premières et des articles de conditionnement utilisés pour le produit, notamment ceux provenant de nouvelles sources d’approvisionnement, et en particulier la revue de la traçabilité de la chaîne d’approvisionnement des substances actives ;*
- *Une revue des « contrôles en cours de fabrication » critiques et des résultats des contrôles des produits finis ;*
- *Une revue de tous les lots non conformes aux spécifications établies ainsi que les investigations correspondantes ;*
- *Une revue de toutes les déviations significatives et des non-conformités, des investigations correspondantes et l’efficacité des actions correctives et préventives prises en conséquence ;*
- *Une revue de tous les changements intervenus sur les procédés ou sur les méthodes d’analyse ;*
- *Une revue des variations d’autorisation de mise sur le marché déposées, octroyées ou refusées, y compris celles de dossiers pour des pays tiers (exportation seulement) ;*
- *Une revue des résultats du programme de suivi de stabilité et de toute dérive de tendance ;*
- *Une revue de tous les retours, les réclamations et rappels liés à des problèmes de qualité ainsi que les investigations correspondantes ;*
- *Une revue de la pertinence de toute mesure corrective antérieure relative au procédé de fabrication du produit ou aux équipements ;*
- *Dans le cas de nouvelles autorisations de mise sur le marché et de variations, une revue des engagements pris après mise sur le marché ;*

- *Le statut de qualification des principaux équipements et des utilités, par exemple les systèmes de traitement de l'air, de production et de distribution de l'eau ou de gaz comprimés, etc.*
- *Une revue des contrats et/ou cahier des charges techniques tels que décrits au Chapitre 7 afin de s'assurer qu'ils sont à jour. »*

Les résultats des revues sont examinés par le fabricant, l'exploitant et le titulaire de l'AMM (lorsqu'ils sont différents). En fonction de ces résultats, des actions correctives, des actions préventives ou même une revalidation pourront être envisagées. La gestion et le suivi des actions mises en place doivent être décrits dans des procédures. Des auto-inspections permettront de vérifier la bonne exécution de ces dernières.

Au lieu de rédiger une revue pour chaque produit de même forme pharmaceutique (par exemple les formes injectables), il est possible de rédiger une seule et même revue qui collectera les données pour l'ensemble des formes injectables. Ce genre de pratique doit être justifiée de manière scientifique.

Dans la présente thèse, la Revue Qualité Gamme regroupe tous les produits fabriqués en sous-traitance. Pour chaque produit, les CMOs fournissent la PQR correspondante. La Revue Qualité Gamme est rédigée sur la base de ces PQR et étayée avec les données du site.

Le titulaire de l'AMM et le fabricant sont liés par un cahier des charges et/ou un contrat technique qui permet de définir clairement les responsabilités de chaque partie dans l'élaboration des revues qualité lorsque le titulaire de l'AMM et le fabricant sont deux entités distinctes.

I.1.2. cGMP

Les current Good Manufacturing Practices correspondent aux BPF au niveau européen. Les BPF sont une traduction française des cGMP.

I.1.3. L'US CFR

I.1.3.1. Présentation de l'US CFR

Le Code des Règlements Fédéraux (Code of Federal Regulations) regroupe les règles générales et permanentes publiées dans le Registre Fédéral. Ces règles sont édictées par des départements et agences du gouvernement fédéral américain. Le CFR est divisé en 50 parties qui ont trait à de vastes domaines soumis à la réglementation fédérale. (2)

Dans le cas présent, la partie concernée de l'US CFR correspond au titre 21 Produits alimentaires et médicamenteux régie par la Food and Drug Administration et à la partie 211 relative aux cGMP pour les produits finis pharmaceutiques.

I.1.3.2. Les exigences de l'US CFR

D'après le US CFR 211, sous partie J concernant les enregistrements et les rapports, les enregistrements écrits doivent être mis à jour régulièrement afin de pouvoir procéder à une évaluation, au moins une fois par an, des standards qualité de chaque produit. Cette évaluation permettra de déterminer le besoin de modifier le procédé de production, les spécifications, ou bien les procédures de contrôle.

Ainsi, des procédures écrites doivent être établies et suivies et doivent inclure les points suivants :

- Une revue d'un nombre représentatif de lots, qu'ils soient acceptés ou rejetés, et lorsque cela est possible une revue des enregistrements associés aux lots
- Une revue des réclamations, des rappels, des retours et des investigations menées pour chaque produit (3)

I.2. Le Système Qualité Pharmaceutique au sein d'une industrie vétérinaire

Après avoir présenté les différentes réglementations qui régissent les Revues Qualité Produit/Gamme, une présentation des différentes notions qualité abordées dans la revue sont exposées.

Dans un premier temps, les différents problèmes qualités tels que les déviations et les réclamations accompagnés de leur processus de gestion seront présentés.

Dans une deuxième partie seront exposées les solutions qu'il est possible de mettre en place à la suite de ces événements.

Une troisième partie aura pour sujet les différents outils qui permettent d'évaluer la qualité.

Enfin, une dernière partie aura trait aux différents outils qui ont pour but de maîtriser la qualité.

I.2.1. La gestion des problèmes qualité

Cette partie expose les différents problèmes qualités et la manière de les gérer.

I.2.1.1. La gestion des déviations et OOS

Le premier problème qualité présenté est la déviation. Les déviations sont des éléments centraux de la Revue Qualité Gamme car pouvant expliquer de nombreux points présents dans la revue.

I.2.1.1.1. Définition déviation et OOS

Une déviation correspond à tout écart à un document officiel (spécifications, procédures, méthodes, dossier d'enregistrement).

Par extension, dans la suite de la thèse, une déviation correspond également au document permettant d'investiguer cette déviation.

Un résultat hors spécifications est un résultat se trouvant en dehors des limites de spécifications ou en dehors des critères d'acceptation établis dans les dossiers d'enregistrement, les Pharmacopées ou par le fabricant. (4)

I.2.1.1.2. Processus de gestion d'une déviation

Lorsqu'une non-conformité ou un résultat hors spécification survient, un document relatif à cette déviation doit être créé dès la découverte de l'incident. Le processus de gestion d'une déviation est présenté dans la Figure 1 ci-dessous :

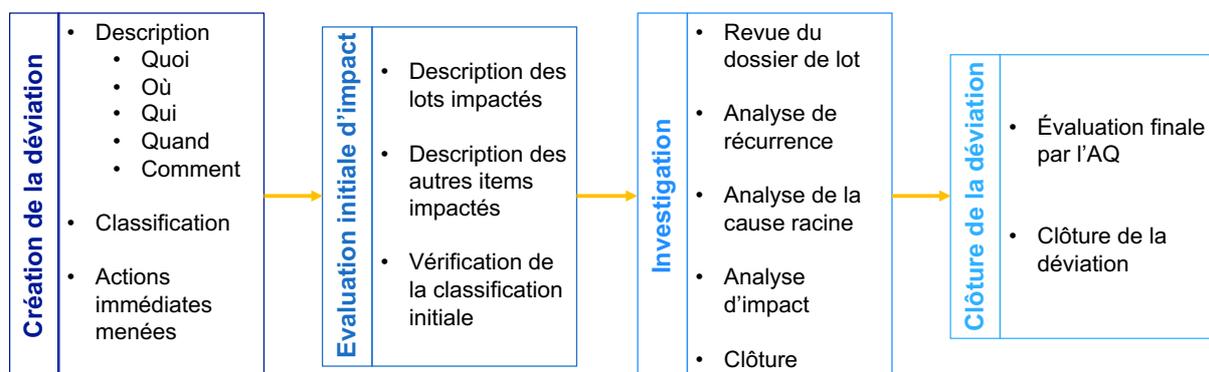


Figure 1 : Processus de gestion d'une déviation

I.2.1.1.2.1. Création de la documentation relative à la déviation

Lorsque la documentation relative à la déviation est créée, celle-ci doit être détaillée de manière méticuleuse. Les informations telles que le produit et/ou le lot concerné par la déviation, la date et le lieu de survenue de la déviation ainsi qu'une explication du problème sont détaillés.

Le problème doit par la suite être classé selon sa gravité : déviation mineure ou majeure. Selon la gravité et l'impact de l'évènement, la déviation est classée dans une des deux catégories suivantes :

- Mineure : n'a pas de probabilité ou à une faible probabilité d'avoir un impact sur la sécurité, qualité, l'identité, la pureté, la puissance d'un produit, d'un matériel, d'un équipement, d'un contrôle ou d'un système.
- Majeure : a la probabilité d'avoir un impact potentiel sur la sécurité, qualité, l'identité, la pureté, la puissance d'un produit, d'un matériel, d'un équipement, d'un contrôle ou d'un système ; et/ou est le résultat d'une fabrication du produit en dehors d'un process validé ; et/ou représente une violation des spécifications de l'AMM ou des réglementations des Good Manufacturing Practices ou des Good Distribution Practices.

Les actions qui sont menées immédiatement doivent également être indiquées. Toute pièce ou document pouvant expliquer la déviation est joint.

I.2.1.1.2.2. Évaluation initiale d'impact

Dans un deuxième temps, une évaluation initiale d'impact doit être effectuée. Elle consiste à renseigner quels sont le ou les lots impactés par la présente déviation. Dans l'hypothèse où d'autres *items* sont impactés (équipement, personnel, procédé), cela est aussi indiqué. Il est également possible qu'aucun lot ou équipement ne soit impacté par la déviation, cela est donc précisé.

L'ensemble des informations est relu par l'Assurance Qualité qui acceptera les informations décrites dans la documentation relative à la déviation, ce qui engendrera la création et l'ouverture de l'investigation.

I.2.1.1.2.3. Investigation

Lors de l'investigation de la déviation, des éléments tels que la revue du dossier de lot ainsi qu'une analyse d'impact et une analyse de la cause racine sont effectuées afin de mettre en avant l'origine du problème. Plusieurs méthodes peuvent être utilisées (les 5 pourquoi, le diagramme d'Ishikawa) afin de remonter à la cause racine. Lorsqu'il est nécessaire de créer une CAPA pour résoudre le problème, tous les détails de cette CAPA devront être fournis.

I.2.1.1.2.4. Clôture de la déviation

L'évaluation finale est réalisée par l'Assurance Qualité, qui à la vue de tous les éléments pourra clôturer la déviation.

I.2.1.2. La gestion des réclamations,

Le deuxième problème qualité exposé est la réclamation. Il s'agit d'un problème qui est étudié dans la Revue Qualité Gamme.

I.2.1.2.1.1. Définition d'une réclamation

Une réclamation correspond à toute communication orale, écrite ou électronique qui relate une déficience au sujet de l'identité, la qualité, la durabilité, la fiabilité, la sécurité, l'efficacité ou la performance d'un produit après sa libération sur le marché. (5)

Chaque réclamation doit être enregistrée et traitée conformément aux procédures établies dans l'entreprise par le responsable pharmaceutique ou toute personne convenablement formée. (1)

I.2.1.2.1.2. La gestion des réclamations

Toute réclamation doit être enregistrée et traitée dans les délais impartis. Un processus général de gestion des réclamations est présenté dans la Figure 2 suivante :

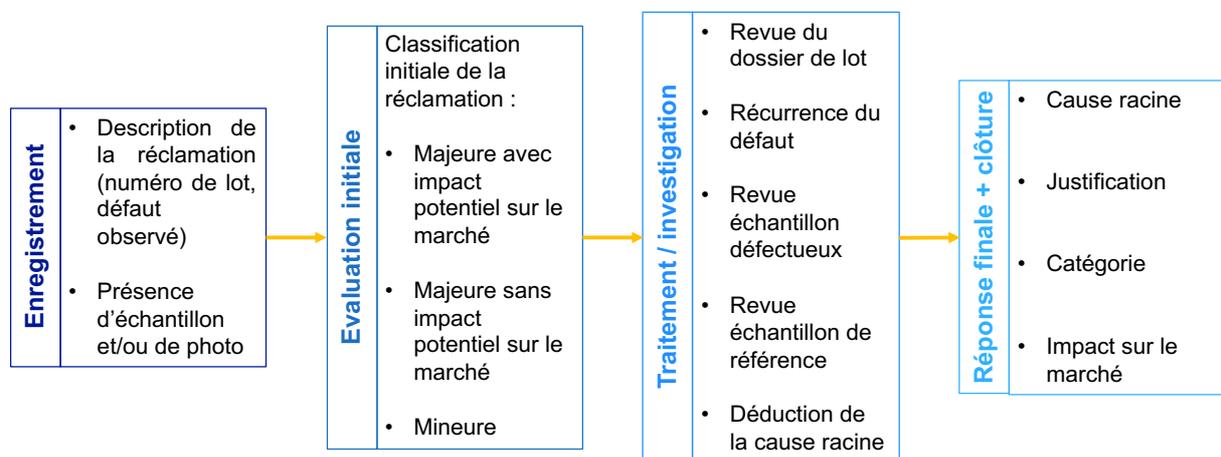


Figure 2 : Processus de gestion d'une réclamation

I.2.1.2.1.2.1. Enregistrement

Dès qu'une réclamation est reçue, elle doit être enregistrée dans le système de gestion des réclamations. Le défaut observé, le produit concerné, le numéro de lot et le pays émetteur sont des informations à renseigner lors de l'enregistrement de la réclamation. La présence de photo

ou de l'échantillon défectueux sont des avantages primordiaux pour la résolution de la réclamation, leur présence est alors indiquée.

I.2.1.2.1.2.2. Évaluation initiale

La réclamation est ensuite classifiée selon l'une des trois catégories en fonction de la gravité pour l'animal et de l'impact sur le marché.

Les trois catégories sont les suivantes :

- Mineure : défaut cosmétique qui ne présente pas de gravité pour l'animal : défaut qui n'altère pas les mentions variables ou les informations permettant un usage approprié du produit.
- Majeure sans impact potentiel sur le marché : défaut pouvant provoquer une blessure ou une maladie réversible chez l'animal ou défaut rendant le produit inutilisable.
- Majeure avec impact potentiel sur le marché : défaut tel qu'une contamination entre différents lots d'un même produit, étui vide, événement indésirable non grave etc...

La classification aura un impact sur le délai de réponse à la réclamation, la réponse devant être donnée plus rapidement s'il s'agit d'une réclamation majeure avec impact sur le marché plutôt qu'une réclamation mineure.

I.2.1.2.1.2.3. Traitement / Investigation

La réclamation est ensuite traitée, il s'agit de la partie investigation. Des éléments tels que la récurrence du défaut, la revue du dossier de lot (nombre d'unités produites, déviations) ainsi que la revue de l'échantillon de référence sont considérés pour statuer sur la justification de la réclamation. Ces différentes informations permettent de remonter à l'origine du défaut c'est-à-dire à sa cause racine.

I.2.1.2.1.2.4. Réponse finale et clôture

La mise en exergue de la cause racine permet de définir la catégorie finale du défaut, de déduire si la réclamation est justifiée ou non et de déterminer si ce défaut a un impact potentiel sur le marché ou non.

I.2.2. La résolution des problèmes qualité

Selon leur nature, les problèmes qualité peuvent être résolus de différentes manières. Dans cette partie, les CAPA et les rappels de lots seront présentés.

I.2.2.1. Les CAPA

Les CAPA correspondent aux actions correctives et aux actions préventives. Ce sont des éléments qui sont détaillés au sein de la Revue Qualité Gamme.

I.2.2.1.1. Définition des CAPA

I.2.2.1.1.1. Les actions préventives

Les actions préventives visent à éliminer la cause d'une anomalie potentielle et éviter son occurrence, c'est-à-dire qu'elles ont pour but d'empêcher l'apparition d'une anomalie qui n'a pas encore eu lieu. Elles peuvent être implémentées dans un système dans lequel l'anomalie n'est pas survenue mais qui pourrait potentiellement apparaître, afin d'éviter son occurrence.(6)

I.2.2.1.1.2. Les actions correctives

Les actions correctives visent à éliminer la cause d'une anomalie et ainsi éviter sa récurrence, c'est-à-dire qu'elles ont pour objectif d'empêcher la réapparition de cette anomalie.

I.2.2.1.1.3. Les actions de correction

Un troisième type d'action existe également, ce sont les actions de correction. Elles ont pour but d'éliminer une anomalie qui a été détectée. Il s'agit d'une solution d'urgence qui peut, par exemple, correspondre à un retraitement ou un tri. (7)

La différence majeure entre les actions correctives/préventives et les actions de correction réside dans le fait que les actions correctives/préventives interviennent sur la cause alors que les actions de correction jouent sur les impacts.

I.2.2.1.2. La gestion des CAPA

I.2.2.1.2.1. Système de CAPA selon ICHQ10

Un système de CAPA doit être prévu suite aux investigations relatives aux déviations, non-conformités, réclamations, refus, écart d'audit et tendances issues de la surveillance de la performance du procédé dans le but d'améliorer le produit fini et son procédé.

I.2.2.1.2.2. Processus de gestion d'une CAPA

La Figure 3 suivante présente un processus de gestion d'une CAPA :

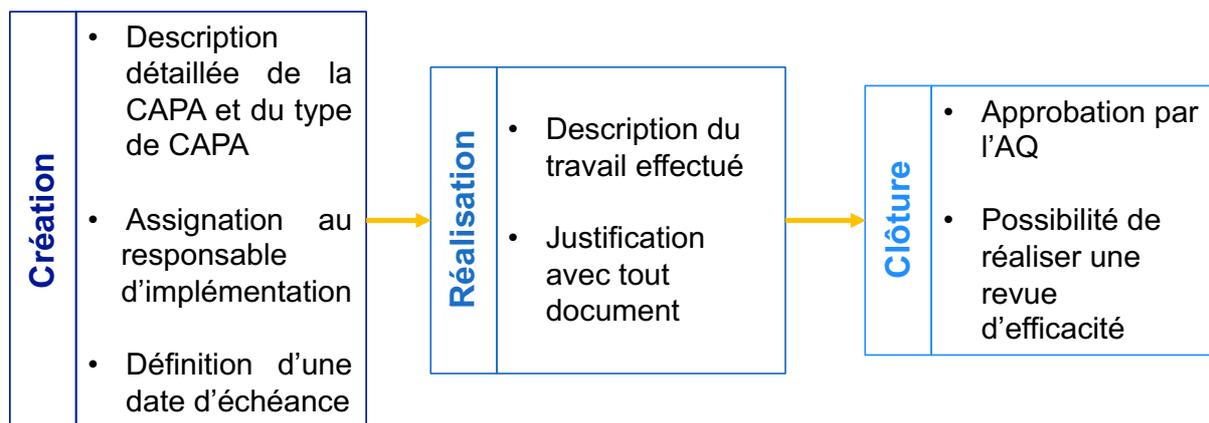


Figure 3 : Processus de gestion d'une CAPA

I.2.2.1.2.2.1. Création de la CAPA

A la suite d'une investigation d'une déviation ou d'une réclamation, une CAPA peut être créée. Une description de cette CAPA doit être donnée et le type de CAPA doit être renseigné (action corrective ou action préventive). Elle doit être assignée à un responsable d'implémentation qui se chargera de mener à bien cette CAPA. Une date d'échéance doit également être planifiée dès la création de la CAPA. La création de la CAPA devra être approuvée par le responsable AQ avant d'être réalisée.

I.2.2.1.2.2.2. Réalisation de la CAPA

La personne responsable de la CAPA doit décrire ce qu'elle a effectué et à quel moment elle l'a effectué. Lorsqu'une justification peut être documentée, le document est lié à la CAPA.

I.2.2.1.2.2.3. Clôture de la CAPA

Une fois la CAPA réalisée, elle est approuvée par l'Assurance Qualité. Lorsque cela est nécessaire, une revue d'efficacité peut être prévue après la mise en place de la CAPA.

I.2.2.2. Les rappels de lot

Les rappels de lot sont des éléments qui doivent être détaillés au sein de la Revue Qualité Gamme.

I.2.2.2.1. Définition d'un rappel de lot

Lorsqu'un médicament est mis sur le marché et que par la suite un défaut qualité, c'est-à-dire une non-conformité aux caractéristiques de son AMM, est identifié, les lots devront être retirés du marché et retournés.

I.2.2.2.2. Processus de gestion d'un rappel de lot

Le processus de gestion d'un rappel de lot est présenté dans la Figure 4 ci-dessous : (8)

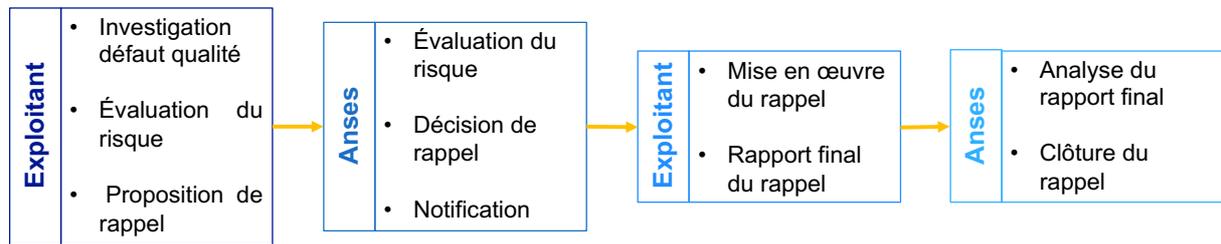


Figure 4 : Processus de gestion d'un rappel de lot

I.2.2.2.2.1. L'investigation du défaut qualité par l'exploitant

L'exploitant doit réaliser une investigation du défaut qualité ainsi qu'une évaluation du risque que ce défaut peut avoir sur la santé publique. Cette évaluation repose sur une méthode d'analyse du risque qui consiste à définir la criticité de ce risque en se basant sur la gravité et la probabilité d'apparition de celui-ci. Cela permettra de déterminer le niveau de criticité et de catégoriser le rappel et le périmètre d'action. Par exemple, pour un risque majeur, le rappel devra s'effectuer jusqu'aux professionnels de santé et aux détaillants.

L'exploitant envoie par la suite sa proposition de rappel à l'Anses.

I.2.2.2.2.2. L'évaluation du risque du défaut qualité par l'Anses

L'Anses réceptionne la déclaration de l'exploitant et évalue à son tour le risque du défaut qualité de la même manière que l'exploitant. A la suite de cette évaluation, l'autorité de santé décidera si un rappel de lots est nécessaire ou non. Cette décision sera notifiée à l'exploitant.

I.2.2.2.2.3. Mise en œuvre du rappel de lot par l'exploitant

L'exploitant devra proposer à l'Anses une lettre d'information destinée aux clients qui précise diverses informations comme le numéro de lot, la cause du rappel ainsi que les risques encourus et les modalités de retour des médicaments.

L'exploitant est responsable du déroulement et de l'enregistrement du rappel de lots. Il devra fournir un rapport final qui comporte notamment un comparatif des quantités distribuées et récupérées ainsi qu'une conclusion sur l'efficacité de ce rappel. Ce rapport est transmis à l'Anses.

I.2.2.2.2.4. Clôture du rappel par l'Anses

Grace au rapport fourni par l'exploitant, l'Anses décide ou non de clôturer le rappel de lots et informe l'exploitant de cette clôture.

I.2.3. Les outils d'évaluation de la qualité

Après avoir présenté les différents problèmes qualité et la manière de les résoudre, les différents outils permettant d'évaluer la qualité des produits seront exposés.

I.2.3.1. Les contrôles en cours de fabrication et contrôles des produits finis

Les contrôles en cours de fabrication et les contrôles des produits finis permettent d'évaluer la qualité du produit. Les résultats des différents contrôles sont étudiés dans la Revue Qualité Gamme.

Les contrôles des produits interviennent à différents stades de leur cycle de vie. Les premiers contrôles interviennent au cours de la fabrication et d'autres contrôles sont réalisés une fois la production du produit terminée.

I.2.3.1.1. Les contrôles en cours de fabrication

Les IPC correspondent à l'ensemble des contrôles que subit le médicament tout au long de sa fabrication. Ceux-ci ont pour objectif de vérifier que le produit est conforme aux spécifications et ils permettent également d'ajuster le processus quand cela est nécessaire. (1)

Les résultats des IPC font partie intégrante du dossier de lot, ils interviennent aussi bien au moment de la production du produit que du conditionnement (par exemple, apparence du conditionnement secondaire, présence de la notice). (9)

I.2.3.1.2. Les contrôles des produits finis

Le produit est contrôlé dans son conditionnement final et les résultats doivent être conformes aux spécifications. Ils sont indispensables à la libération finale du produit. Il est préconisé de conserver les résultats d'analyse afin de mettre en évidence toute évolution ou tendance au fil du temps. (1)

I.2.3.2. La capabilité process

La capabilité permet également d'évaluer la qualité du produit et du procédé. Il s'agit d'un point central de la Revue Qualité Gamme.

Selon l'ICH Q10, la capabilité process permet de déterminer si un produit satisfait aux exigences auxquelles il se doit répondre. (1)

La capabilité d'un procédé correspond au ratio entre la performance demandée et la performance réelle c'est-à-dire un ratio entre les spécifications et les données mesurées.

L'étude de la capabilité a pour but de détecter les mauvais réglages du processus que ce soit en termes de dispersion et/ou de décentrage. (10) Elle permet de prouver que le processus est apte à réaliser ce pour quoi il est prévu à l'origine. (11)

La capabilité s'exprime grâce à des indices de capabilité qui sont le Cp, le Cpk et le pourcentage d'OOS estimés.

Afin de déterminer ces différents indices, plusieurs données doivent être disponible :

- La moyenne de l'échantillon
- L'écart-type de l'échantillon
- Les limites de spécifications

Pour calculer les indices de capabilité, il faudra dans un premier temps vérifier que la distribution des valeurs suit la loi Normale, dans le cas contraire les méthodes de calculs applicables seront différentes.

I.2.3.2.1. Les indices de Capabilité

I.2.3.2.1.1. Cp

I.2.3.2.1.1.1. Définition du Cp

Le Cp correspond au ratio entre l'étendue des spécifications et la dispersion. Il donne des informations sur la variabilité. (12)

Il est calculé de la manière suivante :

$$Cp = \frac{\text{intervalle spécifications}}{\text{dispersion}} = \frac{\text{spécification supérieure} - \text{spécification inférieure}}{6\sigma}$$

I.2.3.2.1.1.2. Interprétation du Cp

Lorsque le Cp est supérieur à 1, la dispersion est plus petite que l'intervalle de spécifications. La variabilité est donc correcte. Cette notion est représentée sur le

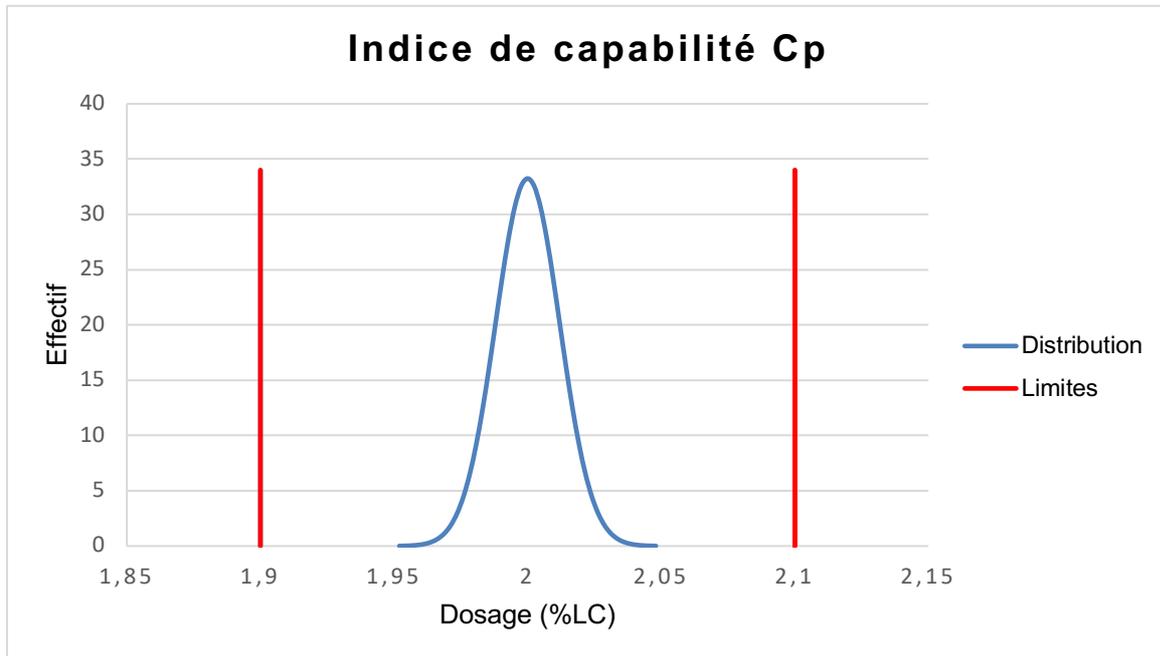


Figure 5 suivante :

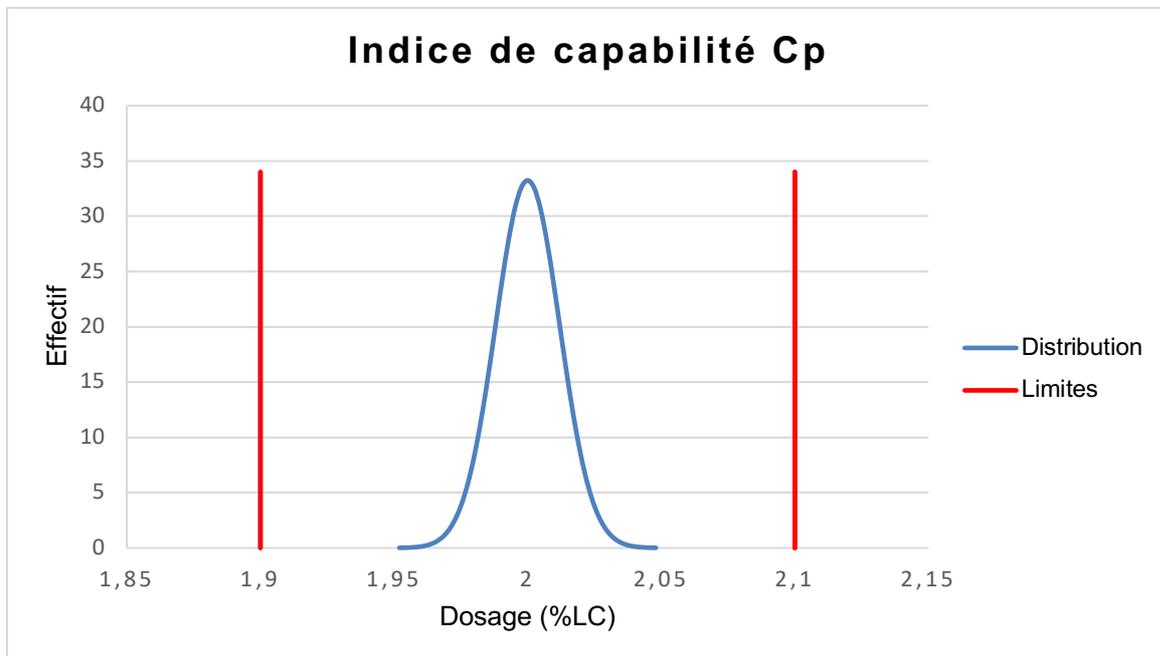


Figure 5 : Graphique représentant un indice de capabilité Cp correct

Lorsque le Cp est inférieur à 1, la dispersion est plus grande que l'intervalle de spécifications. La variabilité est donc trop importante. Ceci est représenté sur la Figure 6 ci-dessous :

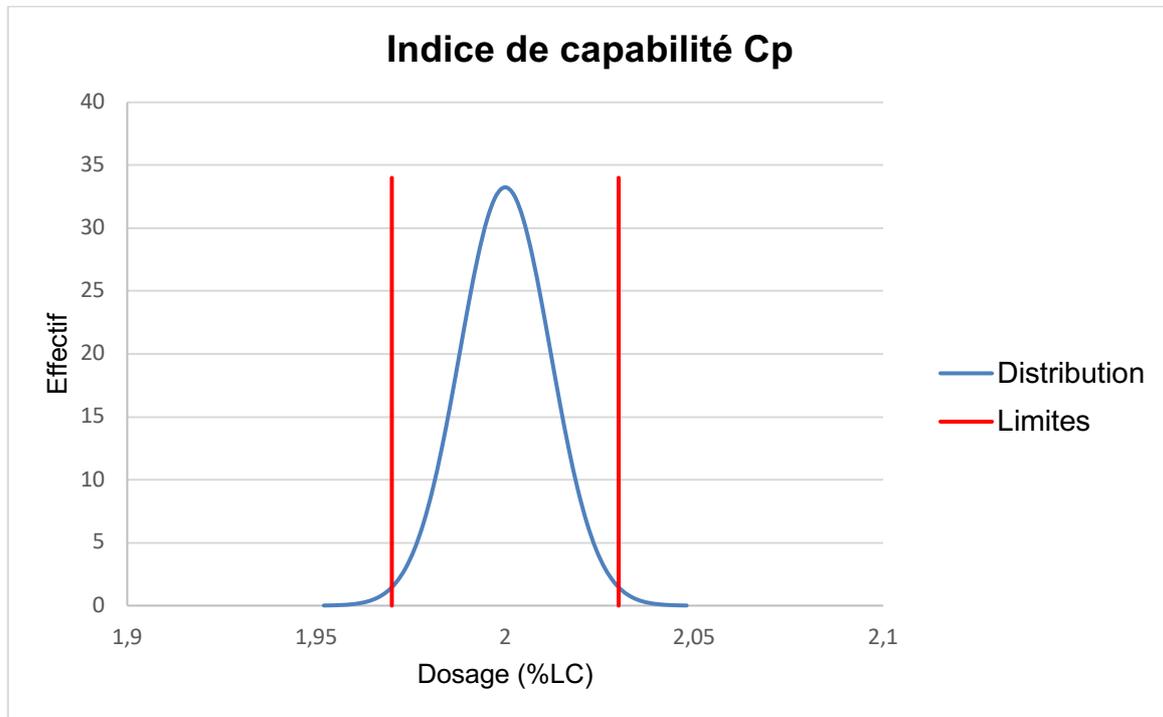


Figure 6 : Graphique représentant un indice de capabilité Cp incorrect

Il renseigne sur la dispersion des valeurs, mais il ne peut pas, à lui seul, définir entièrement la capabilité sachant qu'il ne prend pas en considération la distance entre la moyenne et les limites de spécifications. C'est pourquoi le Cpk est indispensable pour la détermination de la capabilité du process. (13)

I.2.3.2.1.2. Cpk

I.2.3.2.1.2.1. Définition du Cpk

Le Cpk donne des informations sur le décentrage de la moyenne par rapport aux spécifications. Il est calculé comme suit :

$$Cpk = \frac{\text{distance moyenne à la limite la plus proche}}{\frac{1}{2} \text{dispersion}}$$

$$= \frac{\text{minimum (moyenne - spec inf ou spec sup - moyenne)}}{3\sigma}$$

Il prend en compte la distance entre la moyenne et la limite de spécifications la plus proche (limite inférieure ou limite supérieure).

I.2.3.2.1.2.2. Interprétation du Cpk

Le Cpk donne des informations sur le décentrage.

Lorsque le Cpk est supérieur à 1, cela signifie que la distribution est centrée et que, par conséquent, la capacité est acceptable.

Lorsque le Cpk est inférieur à 1, cela signifie que la distribution n'est pas centrée, elle est décalée soit vers les valeurs basses soit vers les valeurs hautes. La capacité process est donc non acceptable. (13)

Cette notion est représentée sur la Figure 7 suivante :

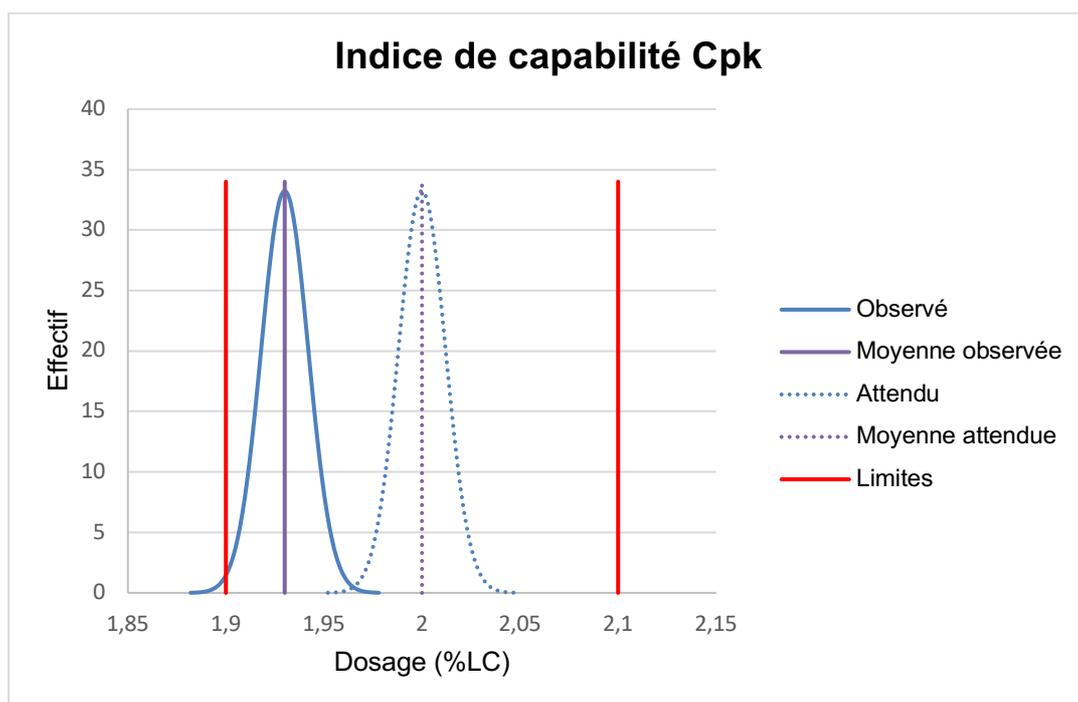


Figure 7 : Graphique représentant le Cpk

I.2.3.2.1.3. Le pourcentage d'OOS estimés

Le pourcentage d'OOS estimés est un indicateur très utile qui permet de mettre en évidence le risque d'apparition d'OOS.

Ce pourcentage doit être nul voire très faible pour qu'il n'y ait pas d'impact sur la capacité. Cependant, lorsque ce pourcentage est relativement important, le risque d'apparition d'OOS n'est pas négligeable.

I.2.3.2.1.4. Conclusion sur les indices de capacité

Les résultats combinés du Cp et du Cpk permettent de conclure quant à la capacité du process : (13)

- Lorsque le Cpk est inférieur à 1, la capacité est non acceptable
 - Si le Cp est inférieur à 1, la variabilité est trop importante par rapport aux spécifications
 - Si le Cp est supérieur ou égal à 1, la variabilité est correcte mais le décentrage est important
- Lorsque le Cpk est supérieur ou égal à 1 la capacité est acceptable

Plus la valeur du Cpk sera élevée, meilleure sera la capacité ce qui signifie que le décentrage sera moins important.

Les limites de décision pour la capacité sont résumées dans le Tableau 1 ci-dessous :

Tableau 1 : Limites de décision pour la capacité

Valeur de Cpk	Interprétation
$Cpk < 1,00$	Capacité non acceptable
$1,00 \leq Cpk < 1,33$	Capacité acceptable
$1,33 \leq Cpk < 2,00$	Bonne capacité
$2,00 \geq Cpk$	Très bonne capacité

I.2.3.3. Les études de stabilités

Les études de stabilité permettent d'évaluer la qualité du produit au cours du temps, ces études sont présentées au sein de la Revue Qualité Gamme.

I.2.3.3.1. Les études de stabilité selon VICH GL3 (14)

I.2.3.3.1.1. But des études de stabilité

Des études de stabilité sont menées dès la phase de développement du médicament afin de déposer la demande d'AMM. Elles ont pour finalité de démontrer que la qualité du produit fini n'est pas altérée avec le temps sous l'influence de différents facteurs environnementaux tels que la température, l'humidité ou la lumière.

Des contrôles spécifiques doivent être mis en place pour vérifier que les caractéristiques du médicament restent stables au cours du temps et que toute modification que subira le produit n'aura pas d'influence sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament.

Tous les paramètres à même de subir une évolution sont surveillés ; il peut s'agir de paramètres physiques, chimiques, biologiques, microbiologiques ou encore des paramètres liés au système de conditionnement et de délivrance du produit.

I.2.3.3.1.2. Fréquence des études de stabilité

Il existe trois grands types d'études ; les études long terme, les études en conditions accélérées et les études en conditions intermédiaires. Selon le type d'étude réalisée, la température et le taux d'humidité relative varient et la fréquence des essais diffère. La fréquence est représentée sur la Figure 8 ci-dessous :

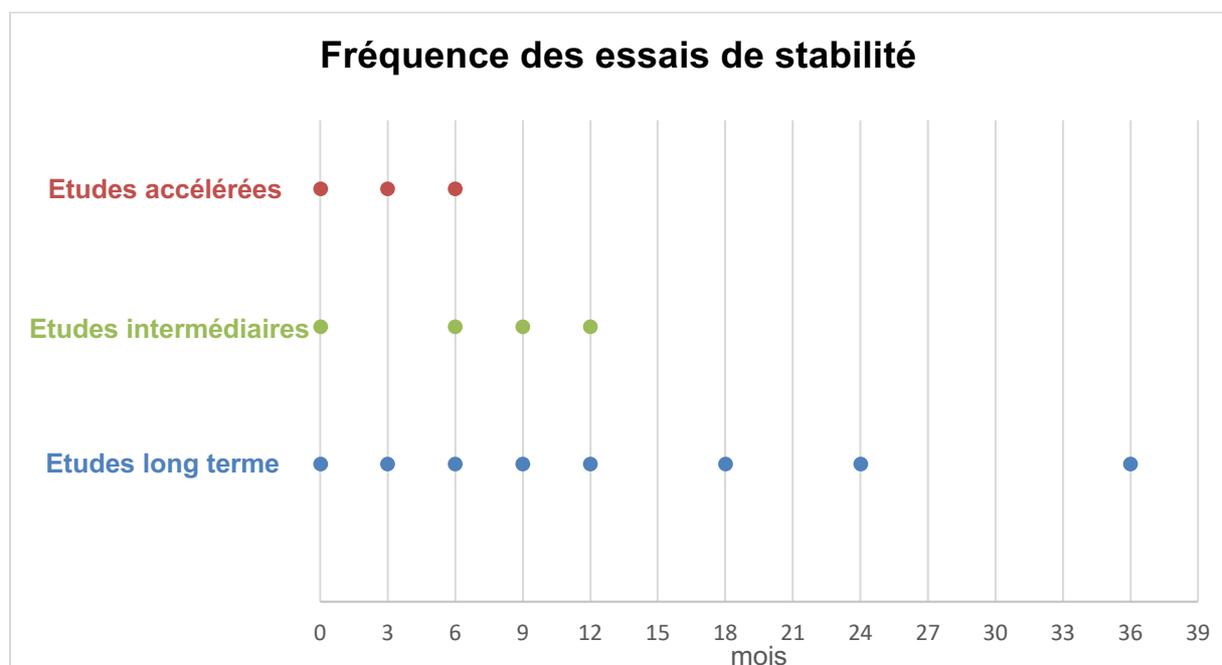


Figure 8 : Fréquence pour réaliser les essais de stabilité

Pour les études réalisées en conditions accélérées, un nombre minimum de 3 essais à 0, 3 et 6 mois est requis.

Pour les études long terme, les essais sont effectués tous les 3 mois la première année, tous les 6 mois la deuxième année puis annuellement.

Pour les études réalisées en conditions intermédiaires, 4 essais minimum sont requis à 0, 6, 9 et 12 mois.

I.2.3.3.2. Le programme de suivi des stabilités des médicaments en post-AMM

I.2.3.3.2.1. Objectif des programmes de suivi de stabilité en routine

Une fois que le médicament est mis sur le marché, des programmes de suivi de la stabilité doivent être menés pendant toute la durée de vie du produit afin de surveiller tout écart aux spécifications dans les conditions de stockage indiquées dans les RCP du médicament.

Après commercialisation du médicament, les études de stabilité sont menées sur les lots de produits finis dans le but de détecter des dérives potentielles et de vérifier que la péremption du produit est valide.

I.2.3.3.2.2. Mise en place des études de stabilité (1)

I.2.3.3.2.2.1. Rédaction des protocoles

La mise en place d'un programme de suivi débute par l'établissement d'un protocole de suivi de stabilité. Le protocole doit contenir obligatoirement certaines informations telles que le numéro de lot, la fréquence des essais, les méthodes de contrôle accompagnées des critères d'acceptation ainsi que la description du conditionnement et des conditions de conservation.

Les rapports regroupant les résultats des études doivent être établis et une conclusion sur l'ensemble des données doit être rédigée et archivée. Tous les résultats des programmes de suivis sont revus périodiquement.

I.2.3.3.2.2.2. Fréquence des études de stabilité

Les études de stabilité doivent être menées au minimum chaque année sur un lot de produit fini de chaque dosage. Lorsque cela est nécessaire, des lots additionnels peuvent être rajoutés dans les programmes de suivi de stabilité à la suite d'une déviation ou d'un changement sur le procédé de fabrication.

I.2.3.4. La pharmacovigilance

La pharmacovigilance est un outil qui permet d'évaluer la sécurité du produit. Les résultats des données de pharmacovigilance sont présentés dans la revue et permettent de mettre en avant tout problème de sécurité lié au produit.

I.2.3.4.1. Définition de la pharmacovigilance

D'après l'article R5141-89 du Code de la Santé Publique, la pharmacovigilance vétérinaire a pour but de surveiller les effets indésirables qui apparaissent aussi bien chez les animaux que chez les humains suite à l'administration d'un médicament vétérinaire ou humain à un animal. Elle a également pour visée de procéder à l'évaluation scientifique de l'ensemble des informations recueillies. (15)

L'organisation mondiale de la santé précise cette définition en apportant la notion de compréhension et de prévention de ces effets indésirables.

Un effet indésirable correspond à toute réaction non désirée nocive qui apparaît après la prise d'un médicament, utilisé aux posologies usuelles chez l'animal, en vue d'un traitement prophylactique, d'un diagnostic ou d'un traitement curatif d'une maladie ou en vue de restaurer, corriger ou modifier une fonction physiologique. (16)

I.2.3.4.2. Les autorités compétentes en matière de pharmacovigilance en France

A l'égard de l'humain, l'autorité de santé en charge du recueil des effets indésirables imputables aux médicaments est l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé au niveau national et les 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance au niveau régional. (17)

En ce qui concerne l'animal, l'autorité de santé responsable du recueil des effets indésirables est l'Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) au niveau national et l'unique centre de pharmacovigilance vétérinaire qui est le Centre de Pharmacovigilance Vétérinaire de Lyon.

I.2.3.4.3. Responsabilités

I.2.3.4.3.1. Responsabilités des professionnels de santé

Il est obligatoire, pour tout vétérinaire ou tout pharmacien, de déclarer la survenue d'un effet indésirable grave ou inattendu qui pourrait être la conséquence de l'utilisation d'un médicament vétérinaire ou d'un médicament humain administré à un animal au centre de pharmacovigilance vétérinaire de Lyon ou directement à l'Anses.

Cette déclaration implique aussi bien les événements indésirables directement constatés par les professionnels de santé ou ceux qui leur ont été rapportés par une tierce personne. (18)

I.2.3.4.3.2. Responsabilités du responsable de la mise sur le marché du médicament

D'après l'annexe à la décision du 5 Mars 2014 relative aux Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance Vétérinaires, le responsable de la mise sur le marché du médicament doit

quant à lui posséder un système de pharmacovigilance adéquat afin de s'assurer, au moment où cela est nécessaire, que des mesures adaptées soient mises en place.

Il doit également informer immédiatement les autorités de santé compétentes dès lors qu'il a connaissance d'une nouvelle information concernant le rapport bénéfice/risque d'un médicament. (19)

I.2.4. Les outils de maîtrise de la qualité

Après avoir présenté les outils qui permettent d'évaluer la qualité, les outils qui permettent de maîtriser la qualité seront exposés.

I.2.4.1. La gestion des changements (change control)

Toute entreprise doit posséder un système de gestion des changements afin de garantir que ledit changement n'ait aucun impact délétère sur le procédé ou la qualité du produit final et que ce changement est maîtrisé. La partie correspondant à la revue des changes control dans la Revue Qualité Gamme est un point étudié avec attention.

I.2.4.1.1. La maîtrise du changement selon ICHQ10

Un change control est un processus qui permet d'assurer que le changement est identifié, planifié, documenté, validé (lorsque cela est nécessaire), approuvé, vérifié et tracé de manière appropriée.

Selon le stade du cycle de vie du médicament sur lequel le changement intervient, les éléments à fournir seront à adapter. L'évaluation du changement devra se faire en fonction de l'AMM, du procédé, du produit et selon la nature du changement un dépôt de variation d'AMM devra être envisagé. (1)

I.2.4.1.2. Processus de gestion d'un changement

Lors de la mise en place d'un changement, quelle que soit l'entreprise, les grandes étapes pour aboutir à l'implémentation du changement sont similaires. Dans la Figure 9 ci-dessous, un processus général de la mise en place d'un changement est présenté : (20)

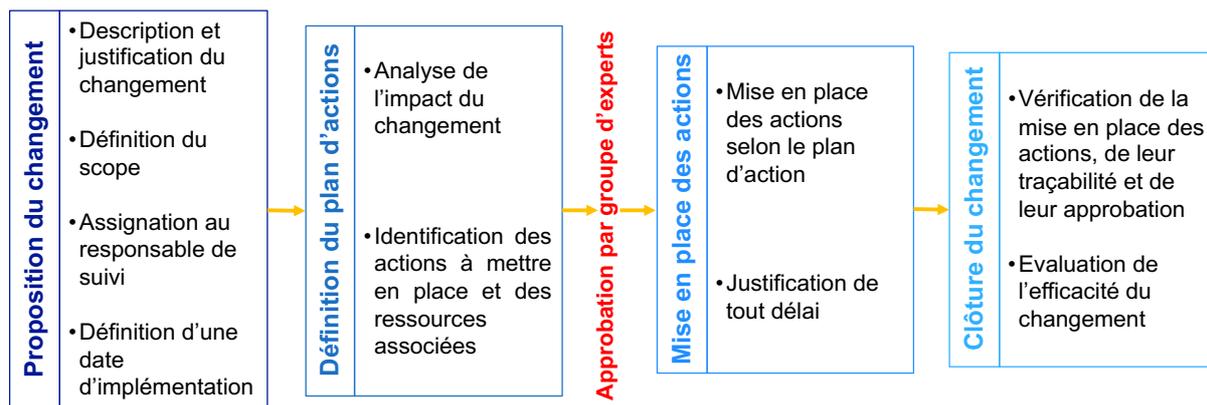


Figure 9 : Processus de gestion d'un changement

I.2.4.1.2.1. Création et proposition du changement

La première étape d'un changement consiste à décrire ledit changement et à apporter une justification. Il est également nécessaire de renseigner la date à laquelle le changement doit être mis en place. Il est ensuite assigné à un responsable de suivi ; c'est cette personne qui a la charge de mener à bien le changement en vérifiant que toutes les étapes se réalisent correctement et pendant la période déterminée.

I.2.4.1.2.2. Définition du plan d'actions

Afin d'implémenter le changement, une analyse d'impact de ce changement doit être réalisée dans le but de prouver qu'il n'aura pas d'impact sur la qualité du produit fini.

Les différentes actions sont identifiées et assignées aux personnes qualifiées pour accomplir les actions.

I.2.4.1.2.3. Approbation par un groupe d'experts

Une fois les étapes préalables réalisées, la proposition du changement doit être approuvée par un comité constitué d'experts ayant des fonctions et des connaissances permettant de conclure quant à la bonne justification technique et à la bonne mise en place du changement. Ce groupe d'expert est constitué d'experts d'Assurance Qualité, du Réglementaire voire du Développement ou de la Production en fonction de la visée du changement.

I.2.4.1.2.4. Mise en place des actions

Une fois le changement approuvé par le groupe d'experts, les actions peuvent être engagées par les différentes personnes auxquelles les actions ont été assignées. Chaque action devant être réalisée dans un délai imparti, tout retard devra être dûment justifié.

I.2.4.1.2.5. Clôture du changement

Lorsque toutes les actions ont été réalisées et ont été justifiées comme il se doit, le changement est approuvé par un responsable qualité et il peut être mis en place et clôturé. Une évaluation de ce changement doit être réalisée dès son implémentation pour vérifier qu'il n'y a pas d'impact négatif sur la qualité du produit.

I.2.4.2. Les variations d'AMM

La modification d'une AMM est un point qui est étudié avec intérêt dans la Revue Qualité Gamme.

D'après le règlement (CE) numéro 1234/2008 du 24 Novembre 2008, il existe plusieurs types de modification d'AMM : les modifications d'importance mineure (type IA et type IB) et les modifications d'importance majeure (type II). (21)

I.2.4.2.1. Modifications de type IA

Les modifications mineures de type IA ne nécessitent pas d'autorisation préalable, elles requièrent cependant d'être notifiées par le titulaire dans l'année suivant leurs mises en œuvre.

Parmi les modifications de type IA, se trouvent les modifications administratives telles que le changement du nom ou de l'adresse du titulaire de l'AMM ou bien un changement mineur dans le procédé de fabrication du produit fini.

I.2.4.2.2. Modifications de type IB

Les modifications mineures de type IB, nécessitent d'être notifiées avant d'être mises en œuvre. Les autorités statuent sur la notification et donnent leur réponse dans un délai de 30 jours. Le titulaire doit attendre l'acceptation de la notification avant d'appliquer le changement. Une modification mineure type IB, est une modification par défaut qui n'est ni une IA ni une II.

Par exemple, l'ajout ou le remplacement d'un IPC en raison d'un problème de sécurité ou de qualité ou le changement du conditionnement primaire d'une substance active liquide (non stérile) font parties des modifications mineures de type IB.

I.2.4.2.3. Modifications de type II

Les modifications majeures de type II quant à elles, doivent, avant d'être appliquées, être formellement approuvées par l'autorité compétente.

L'ajout d'une nouvelle indication thérapeutique ou des changements importants dans un procédé de fabrication susceptibles d'avoir des répercussions significatives sur l'efficacité, la qualité ou la sécurité du médicament sont des exemples de modifications majeures de type II.

I.2.4.2.4. Principe à adopter en fonction du type de variation

Le Tableau 2 ci-dessous résume l'attitude à adopter par les entreprises en fonction de chaque type de modification d'AMM :

Tableau 2 : Principe à adopter selon le type de modification d'AMM

Type de modification	Principe
Mineure IA	DO and TELL
Mineure IB	TELL, WAIT and DO
Majeure II	TELL and WAIT

Dans le cas d'une modification mineure IA, l'entreprise est tenue de faire la modification et ensuite de prévenir les autorités.

Dans le cas d'une modification mineure IB, l'entreprise est tenue d'informer l'autorité de santé de sa modification, d'attendre la décision favorable de l'autorité et de procéder ensuite à la modification.

Dans le cas d'une modification majeure II, l'entreprise doit prévenir les autorités de santé et attendre l'autorisation. Ce n'est pas l'entreprise qui procédera à cette modification.

I.2.4.3. Les inspections réglementaires

Les inspections ont pour principal dessein de vérifier la conformité des pratiques avec la réglementation en vigueur. Elles permettent donc de maîtriser la qualité du produit et donc les conclusions de ces inspections sont étudiées dans la Revue Qualité Gamme.

Au niveau national, les inspections réglementaires sont menées par l'autorité compétente Anses et sont effectuées de manière inopinée ou de manière planifiée par un ou deux inspecteurs. Leur périodicité cible est fixée par une décision de l'Anses à trois ou quatre ans selon le type d'activité des établissements et selon le risque qualité qu'ils représentent. (22)

A la suite de chaque inspection, un rapport est communiqué au responsable pharmaceutique de l'entreprise faisant part des différents écarts relevés lors de l'inspection. Les réponses du responsable pharmaceutique doivent être fournies aux inspecteurs dans un délai de 2

semaines. Ces réponses ont pour but de contester les écarts ou de proposer un plan d'action afin de les corriger.

Les inspecteurs étudient les différentes réponses et engagements pris par l'entreprise et peuvent soit les accepter, soit les discuter. Certains écarts pourront être levés par anticipation, à la condition que le plan d'action soit réalisé dans le délai imparti. La bonne résolution de ces écarts seront évaluées lors de la prochaine inspection. Cela aboutira à l'émission du certificat BPF. (23)

La FDA réalise, quant à elle, les inspections pour les produits commercialisés aux États-Unis d'Amérique.

I.2.5. Les cahiers des charges

Les cahiers des charges ont également un rôle important dans la maîtrise de la qualité du produit, c'est pour cela que leur actualisation est étudiée au sein de la Revue Qualité Gamme. Il s'agit du document sur lequel se reposer en cas de litige entre les deux parties.

I.2.5.1. Définition d'un cahier des charges/contrat technique

Un cahier des charges ou bien un contrat technique est un contrat écrit définissant précisément les obligations entre le donneur d'ordre et le sous-traitant. (1)

Il précise le rôle et les responsabilités de chaque partie concernant les produits, les opérations liées aux produits et les dispositions techniques relatives à ces activités externalisées. Le contrat est signé conjointement par les deux parties.

I.2.5.2. Contenu d'un cahier des charges/contrat technique

Le contenu et la structure des cahiers des charges diffèrent selon les entreprises mais la plupart sont constituées des parties suivantes :

- Une partie concernant le cadre du cahier des charges ainsi que la nature des activités couverte par le cahier des charges
- Une partie qui définit tous les termes qui le nécessitent pour que les deux parties soient d'accord sur leur signification
- Une partie qui explique la manière dont les parties traiteront un problème que ce soit un problème qualité ou non
- Une partie qui détermine quelle est la responsabilité de chaque partie dans les différentes étapes de production, contrôle etc. (24)

Dans le cas présent, le contrat qualité est indispensable pour définir le rôle de chaque partie dans la rédaction de la Revue Qualité Gamme.

Toutes les notions qualité présentées dans cette partie seront abordées et étudiées de manière plus ou moins détaillée dans la partie suivante qui a pour sujet un exemple de Revue Qualité Gamme en sous-traitance dans une industrie pharmaceutique vétérinaire.

II. La Revue Qualité Gamme en sous-traitance dans une industrie pharmaceutique vétérinaire

Cette partie aborde la Revue Qualité Gamme en Sous-traitance dans une industrie pharmaceutique vétérinaire. Les tenants et aboutissants de la revue seront présentés et une description accompagnée d'exemples sera exposée.

II.1. Élaboration de la Revue Qualité Gamme

II.1.1. Quand ?

Du point de vue réglementaire, la Revue Qualité Gamme doit être réalisée de manière périodique. Dans la plupart des cas, elle est menée annuellement, sur une année calendaire ou non.

Une fois la rédaction de la revue achevée, celle-ci est exposée devant l'ensemble des acteurs concernés lors d'une réunion. Au terme de cette présentation, les conclusions sur la maîtrise des procédés et des produits sont étayées et le rapport final est diffusé. Il devra être approuvé par différents responsables (rédacteurs de la revue, Responsable Qualité, Responsable Contrôle Qualité, Responsable Pharmaceutique délégué du site...).

II.1.2. Qui ?

L'élaboration d'une Revue Qualité Gamme est le fruit d'un travail collaboratif entre différents acteurs de l'entreprise. En effet, chaque acteur du comité d'élaboration apporte son expertise en fonction de son domaine de compétences.

Dans le cas présent, pour la rédaction de la Revue Qualité Gamme en sous-traitance, les acteurs de différents secteurs sont nécessaires : Assurance Qualité, Contrôle Qualité, Logistique.

II.1.3. Comment ?

Les informations, données et renseignements sont extraits de sources variées qui peuvent être internes ou externes à l'entreprise. Les principales sources de données sont : les PQR des CMO, le LIMS, l'application statistique CAPVER, TrackWise et l'ERP ainsi que défini ci-après.

II.1.3.1. PQR des CMOs

Dans le cas de la Revue Qualité Gamme Sous-traitance, certaines données sont relevées dans les PQRs fournies par les sous-traitants de fabrication. En effet, certaines informations comme celles qui ont trait à la validation des procédés et qualification des équipements ainsi que les résultats des contrôles en cours de fabrication proviennent des PQR que les sous-traitants rédigent et envoient à l'entreprise. Elles sont toutes évaluées par le donneur d'ordre. Lorsque le donneur d'ordre juge que certains éléments ne sont pas présents ou pas suffisamment détaillés, le CMO devra compléter sa PQR. Le donneur d'ordre approuvera la version finale de cette PQR.

II.1.3.2. LIMS

Le LIMS, Laboratory Information Management System, compile un nombre abondant de données utiles à l'élaboration de la revue. Il s'agit d'un progiciel qui permet de gérer les données, de distribuer les résultats et de gérer les ressources disponibles. Il est usité par le laboratoire de Contrôle Qualité dans le but de garantir la qualité des matières premières, des produits en cours de fabrication et des produits répartis ou finis. Ce dispositif permet de régir l'acquisition, l'enregistrement, la production et l'archivage de tous les rapports d'analyse. (25)

Les résultats des contrôles des produits répartis comme par exemple, le titre en principe actif, l'essai de pénétration ou encore le dosage de l'eau, sont extraits du LIMS et sont par la suite analysés.

II.1.3.3. Application statistique (CAPVER)

Les résultats de contrôle obtenus à partir du LIMS sont dans un deuxième temps exploités grâce à une application statistique. Les indices de capabilité comme le Cp, le Cpk et le risque de résultats hors spécifications sont calculés pour chaque produit de la gamme grâce à cette application. Les informations telles que le nom du paramètre étudié, l'unité, les limites de spécification, les numéros de lots et les valeurs du paramètre sont renseignés dans un template qu'il suffira de copier dans l'application CAPVER pour qu'elle fournisse le rapport de capabilité complet avec les résultats des tests statistiques et les graphiques correspondants.

II.1.3.4. TrackWise

TrackWise est un logiciel qualité permettant de gérer les différents aspects qualité dans une entreprise pharmaceutique. Il permet de centraliser et gérer de multiples informations telles que les réclamations client, les changes control, les déviations et les CAPA.

Des extractions très précises peuvent être effectuées. Par exemple, pour les réclamations, il est possible d'extraire le pays émetteur de la réclamation, le motif de la réclamation, la récurrence du défaut ainsi que la criticité du défaut.

II.1.3.5. ERP (Oracle)

L'ERP (Enterprise Resource Planning) est un progiciel de gestion intégré. Il permet, à lui seul, de gérer plusieurs activités comme la comptabilité, l'approvisionnement, la partie Supply Chain ainsi que la gestion de projet. L'ERP offre la possibilité de sécuriser et centraliser l'ensemble de ces données, ce qui aboutit à des données à jour et complètes, accessible par tous les membres autorisés de l'entreprise. Ce système unique a la particularité d'automatiser le flux de travail en intégrant les événements et les actions qui leur sont associées permettant de produire plus aisément des rapports et de mettre en avant des tendances. (26)

II.2. Objectifs de la Revue Qualité Gamme

La Revue Qualité Produit est une exigence réglementaire qui par ailleurs, présente plusieurs objectifs.

II.2.1. Vérification de la cohérence des procédés

La finalité de la Revue Qualité Gamme est de vérifier la cohérence des procédés c'est-à-dire de s'assurer que ceux-ci sont bien adaptés aux produits finis. En effet, si les procédés ne sont pas correctement adaptés, cela apparaîtra dans la revue. Par exemple, un nombre important de non-conformités sur un produit ou un procédé montrant des résultats non capables est un signe que le procédé n'est pas adapté aux produits finis.

II.2.2. Mise en avant des tendances

La Revue Qualité Gamme est un outils clé pour mettre en exergue des tendances. Lorsque la capabilité process est étudiée, un décentrage progressif des résultats de contrôle d'un principe

actif vers les limites hautes ou basses des spécifications permet de mettre en évidence une tendance.

Il faudra étudier l'historique de la capacité du produit sur les années précédentes afin de vérifier si le procédé est stable ou si le problème est corrélé à un évènement particulier ou à la matière.

Une attention toute particulière devra être portée sur les prochains résultats. Il sera également possible de mettre en œuvre des actions correctives ou préventives pour palier le problème. Lors de la revue suivante, les bénéfices des actions mise en place seront évaluées.

II.2.3. Identification des améliorations possibles

La Revue Qualité Gamme permet également d'identifier les axes d'amélioration envisageables. Ces améliorations peuvent aussi bien concerner le procédé de fabrication que le produit fini. En effet, lorsqu'un problème est récurrent, des actions doivent être mises en œuvre pour palier le problème. Par exemple, lorsque de nombreuses déviations et CAPA concernent un même sujet, comme des problèmes sur les échantillons, que ce soit au niveau du transport, de la réception ou du stockage, un axe d'amélioration potentiel est de réaliser une auto-inspection afin de minimiser au maximum tout futur problème lié aux échantillons.

II.2.4. Définition des CAPA à instaurer

Des actions correctives et préventives sont à mettre en place à la suite de la revue et des revalidations ou requalifications peuvent être à planifier. Des ressources devront être prévues afin de s'assurer que les actions sont bien mises en œuvre. Le suivi de l'efficacité de ces actions est un point capital et la conclusion de ce suivi sera exposée dans la revue suivante.

La Revue Qualité Gamme permet de mettre en avant différentes problématiques et de proposer des solutions aux points mis en avant tout au long de la revue.

II.3. Description de la Revue Qualité Gamme

II.3.1. Généralités sur la gamme

II.3.1.1. Présentation des produits constituant la gamme

Dans un premier temps, des informations sont données sur les produits constitutifs de la gamme afin de fournir une présentation générale de cette dernière. Pour ce faire, le nombre de produits constituant la gamme ainsi que le nombre de sous-traitants sont indiqués.

Une présentation plus détaillée de chaque produit de la gamme est ensuite réalisée. Les caractéristiques telles que le principe actif, l'indication thérapeutique du produit ou encore la date du dernier audit et la date du dernier cahier des charges sont récapitulées. Les CMOs pouvant intervenir sur une ou plusieurs étapes de la vie du produit (fabrication, répartition, contrôle, conditionnement ou libération) l'opération effectuée par les CMOs est également précisée.

En annexe de cette partie, un tableau récapitule, pour chaque produit, le nom et la période de couverture de la PQR. En effet, la période de couverture des PQRs des CMOs ne correspond pas intégralement à la période de couverture de la Revue Qualité Gamme, celle-ci n'étant pas réalisée sur une année calendaire.

II.3.1.2. Nombre de lots libérés

Dans un deuxième temps, un comparatif est établi entre le nombre de lots libérés sur l'année et le nombre de lots libérés sur les années précédentes dans le but de mettre en évidence un pic, une stagnation ou une chute d'activité.

II.3.2. Revue des matières premières, des excipients et des articles de conditionnement

Cette partie fait référence à la revue matières premières et articles de conditionnement du site.

Les événements marquants concernant les matières premières et articles de conditionnement sont notifiés et les conclusions de la revue du site sont précisées. Les événements marquants concernant les matières premières et articles de conditionnement utilisés par les sous-traitants sont aussi mentionnés dans cette partie.

En effet, tout changement ou problème qualité sur une matière première ou un article de conditionnement pourra avoir des répercussions sur le produit final et pourra expliquer, par la suite, la présence de certains évènements.

Par exemple, le principe actif B du produit B présente un problème qualité qui engendrera de nombreuses déviations et OOS, d'où, plus loin dans le Revue, l'ouverture d'un change control concernant l'introduction d'un nouveau fournisseur de ce principe actif.

II.3.3. Revue des lots libérés

II.3.3.1. Revue du nombre de lots libérés

Cette partie met en exergue le nombre de lots libérés par chaque sous-traitant afin de permettre une comparaison avec la revue précédente.

Sur la période de la revue, le nombre de lots libérés par chaque sous-traitant est représenté sous forme de graphiques. La distinction est faite entre les produits répartis et les produits finis. Il est ainsi visuellement possible de déterminer le CMO concentrant la majorité de libérations.

La Figure 10 suivante illustre un exemple de graphique représentant le nombre de lots libérés par CMO.

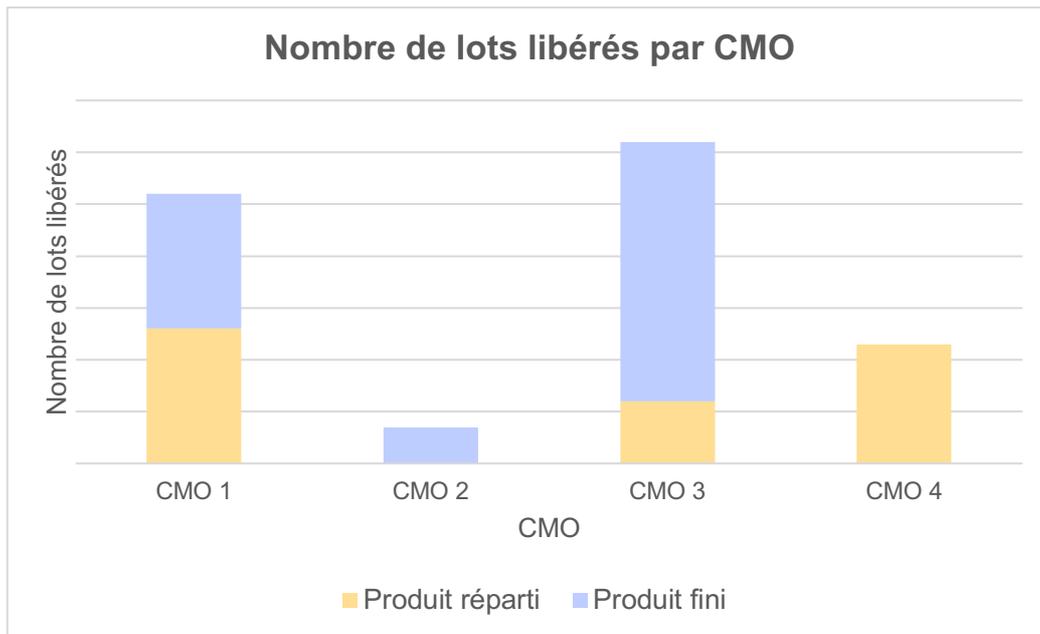


Figure 10 : Graphique illustrant le nombre de lots libérés par CMO

Comme il a été indiqué plus haut, les CMOs ne sont pas obligatoirement responsables de toutes les étapes de la vie du produit. C'est pourquoi, selon les CMOs, la libération s'effectue pour un produit réparti, pour un produit fini ou pour les deux à la fois.

Selon l'exemple ci-dessus, le CMO qui regroupe le plus de libération est le CMO 3. Pour le CMO 2, il y a uniquement des libérations de los de produits finis et pour le CMO 4 uniquement les libérations de lots de produits répartis.

Un comparatif du nombre de lots libérés par sous-traitant est réalisé avec l'année précédente afin de mettre en exergue une hausse ou une baisse d'activité.

II.3.3.2. Revue des statuts des lots

Les lots peuvent prendre quatre statuts différents :

- **Accepté** : le lot est accepté et libéré sur le marché
- **Statut restrictif** : le lot est libéré, cependant il ne le sera pas pour tous les pays initialement prévus
- **Reclassé** : le lot est retraité afin de lui conférer la qualité nécessaire (opération supplémentaire ou retraitement informatique par exemple)
- **Rejeté** : le lot est refusé et ne sera pas libéré sur le marché

Lorsqu'un lot a été refusé, reclassé ou libéré avec restriction, les raisons doivent être clairement exposées. Il sera nécessaire de mentionner la déviation associée qui justifie le statut du lot. Les causes de refus peuvent par exemple être liées à des problèmes qualité ou des problèmes réglementaires.

Le nombre de lots rejetés et libérés avec restrictions est comparé avec celui des années précédentes. Cette comparaison peut permettre de mettre en avant un problème récurrent.

II.3.4. Revue des déviations et des résultats hors spécifications (OOS)

Dans cette partie, une étude du nombre de déviations clôturées pendant la période de la revue est effectuée.

II.3.4.1. Synthèse des déviations majeures

Une synthèse de tous les événements majeurs et de tous les événements mineurs récurrents est présentée. Pour chacune de ces déviations sont détaillées la cause racine, le nombre de lots impactés ainsi que les actions mises en œuvre pour pallier cette déviation.

Les déviations sont regroupées selon les thèmes qui leur sont communs lorsque plusieurs déviations abordent le même sujet.

À la suite de certaines déviations, des actions telles que des CAPA ou des changes control peuvent être mise en place.

II.3.4.2. Exemple de tableau présentant les déviations

Un tableau récapitule en annexe l'ensemble des déviations enregistrées dans le système et détaille certains points importants à mettre en avant tels que la cause racine avec le 5M associé (matière, méthode, milieu, matériel, main d'œuvre) ainsi que les produits et lots impactés par cette déviation.

Le Tableau 3 suivant présente deux exemples de déviations :

Tableau 3 : Exemple d'un tableau récapitulatif des déviations

CMO	Zone impactée	N° déviation	Description	Catégorie	Cause racine (5M)	Nom commercial	N° de lot	Classification	Produit	Stade
CMO 1	Logistique	XXXXX1	Excursion de température transport produit A	Gestion du Matériel : distribution et stockage	Méthode	Produit A dosage XX g	AAA0	Mineure	Produit A	PF
CMO 1	CQ	XXXXX2	OOS dosage en Principe Actif A pour les lots AAA1 et AA2 du produit A	Système laboratoire : Contrôle Qualité	Méthode	Produit A dosage XX g	AAA1 AAA2	Majeure	Produit A	PR

Le premier exemple de déviation concerne une excursion de température lors d'un transport d'un lot. Les médicaments doivent respecter les spécifications décrites dans leur dossier d'AMM notamment celles concernant les conditions de conservation. Lorsque les températures ne respectent pas les températures décrites dans l'AMM (température trop haute ou trop basse), il s'agit d'une excursion de température. Cette déviation est enregistrée dans les systèmes avec un numéro d'enregistrement, Comme il s'agit d'une excursion de température la zone impactée par cette déviation est la logistique. Après investigation, la cause racine de cette excursion est due à la méthode. Cette déviation concerne le lot AAAA du produit A qui est un produit fini et cette déviation a été classée comme mineure.

Le deuxième exemple concerne un résultat hors spécifications au sujet du contrôle d'un principe actif A présent dans le produit A. Les lots impactés par la déviation sont renseignés. Cette déviation est enregistrée dans les systèmes avec un numéro d'enregistrement. Comme il s'agit d'un OOS sur le titre, la zone impactée par cette déviation est le laboratoire de Contrôle Qualité. Après investigation, la cause racine a été découverte, il s'agit d'un problème concernant la méthode : une forte variabilité concerne la méthode analytique, induisant des OOS à répétition.

II.3.5. Revue des CAPA

II.3.5.1. État des lieux des CAPA

Cette partie fait un état des lieux sur les CAPA en cours et les CAPA clôturées sur la période de la revue.

En effet, à la suite de certaines déviations, des CAPA peuvent être mises en place dans le but de corriger ou de prévenir le problème qui a mené à l'ouverture de cette déviation. Il faudra dans un premier temps identifier la cause racine avant de mettre en place la ou les actions préventives/correctives.

Les CAPA sont pour la plupart du temps secondaires à une déviation mais il peut aussi arriver qu'elles fassent suite à une réclamation ou qu'elles ne soient reliées ni à des déviations ni à des réclamations. Ce type de CAPA est appelé stand alone CAPA. Il peut s'agir, par exemple, d'actions mises en place suite à la Revue Qualité Gamme.

Cette revue des actions correctives et des actions préventives permet de faire un point et un suivi de l'ensemble des CAPA ; celles en cours et celles clôturées pendant la période de la revue. Certaines sont clôturées bien longtemps après leur ouverture car abordant des

problématiques plus lourdes et par conséquent, les actions qui en découlent sont plus longues à mettre en place.

L'analyse des CAPA permet de mettre en exergue certains thèmes récurrents. Une attention toute particulière sera mise en place dans la prochaine Revue Qualité Gamme pour vérifier que ces thèmes soient moins présents.

II.3.5.2. Exemple de tableau présentant les CAPA

Toutes les CAPA sont présentées en annexes et les informations sont renseignées dans le Tableau 4 comme suit :

Tableau 4 : Exemple de tableau récapitulatif des CAPA

N° déviation/réclamation associée	N° CAPA	Titre de la CAPA	Date de création	Date de clôture/date de clôture planifiée
XXXXX2	XXXX12	Optimisation de la méthode de contrôle du PA A pour le produit A	03/08/2018	31/08/2019

Ce tableau présente une CAPA ayant pour sujet l'optimisation d'une méthode de contrôle d'un principe actif. En effet, lorsqu'un produit est analysé par deux laboratoires de contrôle qualité différents, et que les résultats obtenus ne sont pas les mêmes, l'un des laboratoires doit s'aligner sur les pratiques du laboratoire donnant les résultats les plus fiables.

Ce type de CAPA est relativement long à mettre en place : analyser des différences de pratique et d'équipement entre les deux laboratoires, mettre en place un nouvel équipement, se familiariser avec la nouvelle méthode de contrôle et valider cette dernière. Il faut donc plusieurs mois voire plusieurs années avant que le personnel mette en place et maîtrise correctement cette nouvelle méthode d'analyse avant de pouvoir l'utiliser en routine.

Cependant d'autres types de CAPA nécessitent un temps beaucoup plus restreint pour être implémenté comme par exemple une CAPA concernant la mise à jour d'une procédure.

II.3.6. Revue des IPC et données analytiques

Cette partie présente les différents contrôles en cours de fabrication effectués sur chaque produit. Il peut s'agir de du contrôle du pH d'une solution, de l'aspect d'une solution ou encore de la texture d'un pâteux. Les IPC visent à surveiller et à ajuster le procédé lorsque cela est

nécessaire. Ils permettent également de s'assurer que le produit intermédiaire sera conforme aux spécifications. Des tendances peuvent aussi être dégagées à partir des IPC et permettent de mener des actions visant à contrer la tendance.

Pour les lots produits sur la période de la revue, les résultats de l'ensemble des IPC sont étudiés. Les résultats hors spécifications doivent être dûment justifiés et les tendances qui se dégagent doivent être exposées.

II.3.7. Revue des contrôles

II.3.7.1. Présentation des résultats de contrôle

Cette partie récapitule les différents contrôles effectués par le laboratoire de Contrôle Qualité du site ou ceux effectués par le laboratoire de Contrôle Qualité du sous-traitant.

L'ensemble des résultats de contrôle permettent de calculer la capacité du process.

Lorsque le contrôle est réalisé par le site, l'analyse de la capacité des différents dosages est réalisée. Elle est calculée à l'aide du logiciel CAPVER.

Lorsque le contrôle est réalisé par les sous-traitants, les résultats sont tirés des PQRs que les sous-traitants fournissent.

II.3.7.2. Exemple de tableau récapitulatif des résultats de capacité

L'ensemble des résultats de capacité sont présentés dans un tableau, ci-dessous le Tableau 5 illustre un exemple :

Tableau 5 : Exemple de tableau récapitulant les résultats de capacité

Produit	Dosage	Capabilité Cp/Cpk			OOS attendus			Commentaire
		année n-2	année n-1	année n	année n-2	année n-1	année n	
Produit A	Dosage PA A	0,48/0,08	0,47/-0,01	0,60/-0,09	59%	51%	60 %	Process non capable, 5 OOS pour l'année n

L'ensemble des résultats concernant l'analyse de la capacité du process sont regroupés dans des tableaux avec un historique sur 3 ans, l'année n correspondant à l'année de la revue.

Dans l'exemple, sur les trois dernières années la capabilité process n'est pas acceptable et le risque de résultats OOS est élevé. Plusieurs résultats OOS ont été enregistrés pendant la période de la présente revue (exemple, déviation n°XXXXX2).

C'est pourquoi la CAPA XXXX12 a été ouverte afin de réduire/supprimer les résultats OOS pour le dosage du principe actif A dans le but d'avoir une meilleure capabilité dans la prochaine revue. Cette CAPA est détaillée dans la partie II.3.5 Revue des CAPA.

II.3.8. Revue des analyses de tendance

Cette partie n'est pas abordée dans la revue car elle n'est pas applicable à la Revue Qualité Gamme en sous-traitance car elle concerne la revue des analyses de tendance comme l'eau ou l'environnement, selon le type de produit.

II.3.9. Revue des données de stabilité

Cette partie présente la synthèse des données de stabilité réalisées par le site ainsi que celles effectuées par les sous-traitants. Tout résultat hors spécification ou tendance significative devront être investigués de manière contentieuse.

II.3.9.1. Les stabilités initiées par le site

Une première partie présente les stabilités qui ont été initiées pendant la période de la revue et les stabilités en cours sur la période de la revue.

Les études de stabilités peuvent avoir été initiées pour plusieurs raisons :

- Stabilité pour surveiller le produit
- Stabilité suite à un résultat OOS
- Stabilité pour établir une nouvelle durée de péremption du produit

Ci-dessous, le Tableau 6 expose un exemple de ce qu'il est possible de trouver dans la Revue Qualité Gamme.

Tableau 6 : Exemple de tableau récapitulatif des études de stabilités

Année d'initiation de la stabilité	Produit	Numéro du protocole	Numéro de lot	Origine de la demande	Type d'étude
2018	Produit C	XXXXXX	XXXXX	Surveillance du produit	On-going

Dans cet exemple, la stabilité du produit C a été initiée en 2018 selon un certain protocole. Le numéro de lot est indiqué. Il s'agit d'une stabilité on-going qui a été initiée pour surveiller le produit C.

II.3.9.2. Les stabilités initiées par les CMOs

Une deuxième partie présente les stabilités effectuées par les CMOs. Ces informations sont extraites des PQRs fournis par les sous-traitants.

Les CMOs doivent eux aussi mettre en avant toute dérive ou tendance concernant la stabilité de leur produit dans leur PQR.

Le Tableau 7 ci-dessous présente un exemple de tableau présent dans la revue :

Tableau 7 : Exemple de tableau récapitulatif des stabilités initiées par les CMOs

CMO	Produit	Commentaire
CMO 1	Produit B	Produit stable, conforme aux spécifications

Dans cet exemple, le CMO 1 mène des études de stabilités pour le produit B. Sa PQR indique que le produit est stable et conformes aux spécifications.

II.3.10. Revue des changes control

II.3.10.1. État des lieux des changes control

Cette partie résume tous les changes control clôturés sur la période ainsi que les changes control encore en cours sur la période de la revue. Elle permet d'établir un bilan sur les changes control et leur impact. Les changes control ayant une importance haute seront détaillés. Lorsque les changes control ont un impact réglementaire, cela est également mentionné.

II.3.10.2. Exemple de tableau présentant les changes control

Tous les changes control sont présentés comme dans le Tableau 8, en annexe de la revue :

Tableau 8 : Exemple d'un tableau regroupant les changes control

CMO	Produit	Numéro CR	Titre	Impact AMM ?	Année de routine
CMO 1	Produit B	XXXXXX	Introduction d'une source alternative du Principe Actif B	Oui	2018

Suite au problème qualité relevé dans la Section « Revue des matières premières et des articles de conditionnement » concernant le principe actif B, un change control relatif à l'introduction d'une source alternative du Principe Actif B d'un autre fournisseur est mis en place. Ce type de changement étant important, il a un impact sur l'AMM et implique donc une variation de celle-ci.

II.3.11. Revue des statuts de qualification/validation

Tout équipement, système, local ou utilité doit être qualifié et tout process doit être validé. Cette partie récapitule donc ces deux statuts pour chaque produit de la gamme. Ces informations sont extraites des Revues Qualité Produits fournies par les sous-traitants.

II.3.12. Revue des variations d'AMM et des engagements pris auprès des autorités

Dans cette partie une synthèse de tous les nouveaux enregistrements d'AMM, de toutes les variations d'AMM pour le produit fini et de tous les engagements pris auprès des autorités est effectuée.

II.3.12.1. Les nouveaux enregistrements

Un comparatif des enregistrements d'AMM est réalisé avec l'année précédente. Les informations suivantes sont indiquées sous forme d'un tableau. Le Tableau 9 ci-dessous illustre un exemple :

Tableau 9 : Exemple d'un tableau regroupant les nouveaux enregistrements

Statut	Nom du produit	Nom commercial	Pays	Date d'approbation
Approuvé	Produit C	Produit C dosage XX	Philippines	08 Mai 2018

Cette partie permet, par exemple, de mettre en avant la commercialisation d'un produit dans une nouvelle partie du monde qui n'était pas concernée auparavant.

II.3.12.2. Les variations d'AMM

Dans la Revue Qualité Gamme, les variations d'AMM sont classées par produit et par type de variation : nouvelle indication, changement administratif, changement dans la taille du lot, changement du conditionnement et de l'étiquetage changement de formulation, changement du process, changement de la date de péremption, changement de site, changement des spécifications, changement de la méthode de contrôle et autres variations.

Il est ainsi possible de mettre en exergue une augmentation ou une diminution du nombre de variations réglementaires par rapport à l'année précédente. Les catégories de variations importantes sont mises en avant et expliquées.

II.3.13. Revue des retours, réclamations, rappels

II.3.13.1. Retours

Tous les retours doivent être exposés dans cette partie.

II.3.13.2. Réclamations

Cette partie dresse une synthèse de toutes les réclamations reçues par l'entreprise.

Les informations telles que le motif de la réclamation, la récurrence du défaut ou encore la classification sont indiquées comme dans le Tableau 10 ci-dessous :

Tableau 10 : Exemple d'un tableau regroupant les réclamations

Numéro de la réclamation	Nom du produit	Numéro de lot	Pays émetteur	Motif	Criticité
XXXXXX	Produit D	XXXX	France	Ampoule incassable	Majeure sans action sur le marché

Dans cet exemple, une réclamation provenant de France a trait au produit D, et il concerne une ampoule qu'il n'est pas possible d'ouvrir. Cette réclamation est classée comme majeure car il est impossible d'utiliser le produit cependant aucune action sur le marché n'est envisagée car le défaut reste isolé.

Cette revue permet de mettre en avant la récurrence d'un défaut ou encore de mettre en avant un pic d'occurrence du défaut dans un pays particulier.

Un graphique représente le nombre de réclamations par CMO et permet donc de réaliser un comparatif avec la revue de l'année précédente. Une diminution considérable du nombre de réclamations pour un sous-traitant peut s'expliquer par la mise en place d'actions correctives et/ou préventives. L'efficacité de l'action est alors pleinement visible. Ci-dessous, la Figure 11 présente un exemple de graphique que l'on peut retrouver dans la revue :

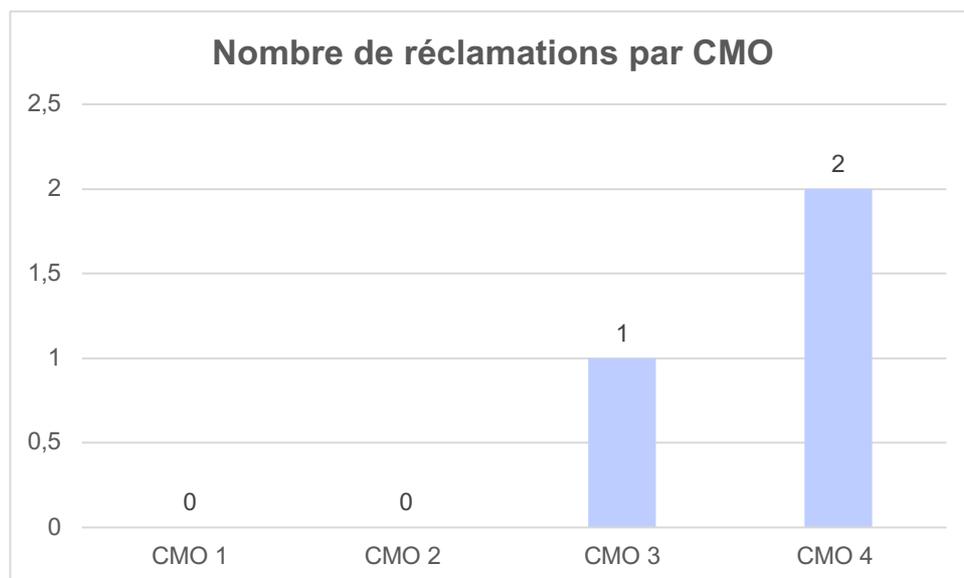


Figure 11 : Graphique illustrant le nombre de réclamations par CMO

L'exemple ci-dessus illustre le nombre de réclamations par sous-traitant. Il n'y a pas eu de réclamations pour les sous-traitants 1 et 2 mais une réclamation pour le CMO 3 et deux pour le CMO 4.

Le nombre de réclamations par pays émetteur est aussi étudié.

Cette partie fait également une synthèse de toutes les réclamations reçues et gérées directement par les CMOs. Un comparatif peut alors être effectué avec la revue précédente.

II.3.13.3. Rappels de lot

De plus, tout rappel de lot doit être mentionné dans cette partie et expliqué de manière détaillée.

II.3.14. Revue des données de pharmacovigilance

Dans cette partie une revue des données de pharmacovigilance est réalisée pour chaque produit.

Cette revue de pharmacovigilance concerne les effets indésirables apparus chez les différentes espèces d'animaux selon l'administration à laquelle le médicament est prévu et elle concerne différentes zones géographiques selon l'endroit où le médicament est commercialisé et utilisé à travers le monde.

II.3.14.1. Revue des effets indésirables

Des tableaux dressent un bilan sur le nombre d'effets indésirables apparus ainsi que le nombre de produit ayant un manque d'efficacité recensés sur les trois dernières années pour chaque produit de la gamme.

Les données sont présentées sous forme d'un premier tableau qui répertorie le nombre de cas d'effets indésirables et le nombre d'animaux et d'humains concernés sur une période de trois ans. Le Tableau 11 suivant illustre un exemple d'entête de tableau que l'on peut trouver dans la revue :

Tableau 11 : Entête du tableau regroupant le nombre d'effets indésirables par produit

	Année n-2 de la revue		Année n-1 de la revue		Année de la revue	
	Nombre de cas reportés	Nombre d'animaux / humains affectés	Nombre de cas reportés	Nombre d'animaux / humains affectés	Nombre de cas reportés	Nombre d'animaux / humains affectés
Produit						

Une explication est donnée lorsqu'un nombre important d'effets indésirables est comptabilisé pour un même produit.

Pour certains produits, un nombre important de cas d'effets indésirables n'est pas nécessairement inquiétant dans la mesure où ces effets indésirables sont connus et renseignés dans les RCP du médicament.

Concernant certains cas d'effets indésirables, le manque d'informations ne permet pas de conclure avec certitude sur la contribution du produit dans l'apparition de l'effet indésirable.

Une augmentation dans le nombre de déclarations d'effets indésirables peut parfois s'expliquer par une hausse de la production de ce produit. En effet, il est fréquent qu'une augmentation des ventes d'un produit d'un pays soit corrélée avec une augmentation de déclarations d'effets indésirables vis-à-vis de ce produit.

II.3.14.2. Revue des LOE

Un deuxième tableau répertorie le nombre de cas de manque d'efficacité reportés sur les trois dernières années. Ci-dessous le Tableau 12, illustre ce propos :

Tableau 12 : Entête du tableau regroupant le nombre de LOE par produit

	Nombre de LOE reporté (nombre de cas)		
	Année n-2 de la revue	Année n-1 de la revue	Année de la revue
Produit			

Le manque d'efficacité d'un médicament par rapport à une efficacité attendue (LOE : Lack of Expected Efficacy) correspond à l'inefficacité apparente d'un médicament alors que celui-ci a été utilisé selon les recommandations du résumé des caractéristiques du produit.

Comme pour les effets indésirables, le manque d'efficacité de certains produits ne peut pas être clairement expliqué. Parfois, le manque d'informations ou l'influence de facteurs environnementaux ne permettent pas de conclure sur la causalité du produit.

II.3.15. Revue des contrats et cahier des charges

Dans cette partie, un tableau répertorie pour chaque sous-traitant la date de signature du dernier cahier des charges.

Il s'agit ici de prouver qu'un cahier des charges existe bel et bien entre le sous-traitant et le donneur d'ordre et que celui-ci est récent et également à jour.

Le statut de chaque cahier des charges est vérifié. Le statut du cahier des charges peut-être :

- A jour
- En cours de révision
- A réviser

Lorsque le cahier des charges n'est pas à jour et qu'aucune révision n'est prévue, une justification doit être donnée. Le Tableau 13 ci-dessous illustre un exemple de tableau présent dans la revue :

Tableau 13 : Exemple d'un tableau regroupant le statut des cahiers des charges

CMO	Activité	Produit	Adresse et contact	Référence du QAA	Date du dernier audit	Statut
CMO 3	Production	Produit E	XXXX	QAA Mars 2014	Avril 2016	En cours de révision depuis Mai 2019

Dans le tableau le terme QAA fait référence au cahier des charges, cela signifie Quality Assurance Agreement. Il régit l'accord qualité entre les deux parties.

Par exemple, pour le CMO 3 qui produit le produit médicamenteux F, le dernier audit a été réalisé en Avril 2016 et le statut du cahier des charges est « en cours de révision ».

II.3.16. Revue des inspections règlementaires

A la suite des inspections, prévues ou inopinées, effectuées par les autorités de santé, ces dernières vont émettre des observations.

Dans cette partie, chaque observation importante relevée au cours des différentes inspections est présentée. Ces observations sont également accompagnées des réponses données par l'entreprise aux autorités de santé et un bilan des actions réalisées pour pallier ces observations est relaté.

II.3.17. Revue des actions identifiées dans la dernière revue

Lors de la précédente Revue Qualité Gamme, des actions et axes d'amélioration ont été identifiés. Dans cette partie, un bilan de ces actions est réalisé.

En effet, il s'agit de vérifier si les actions identifiées ont bien été réalisées et si ce n'est pas le cas, elles seront suivies dans la prochaine revue.

II.3.18. Résumé des actions identifiées dans la revue

Cette partie permet de faire un bilan des différents actions énumérées lors de la présente revue et d'énoncer de nouvelles actions à la vue de la présente revue. Ces actions seront à mettre en œuvre le plus rapidement possible et le bilan de ces actions sera analysé dans la prochaine revue.

Dès la signature de la revue par l'ensemble des personnes concernées, les différentes actions pourront être initiées.

II.3.19. Conclusion

Cette partie correspond à la conclusion finale de la revue. Une conclusion sur chaque produit doit être apportée ainsi qu'une conclusion générale décrivant les faits marquants évoqués au cours de la revue.

II.3.20. Annexes

Toutes les informations représentées sous forme de tableaux (déviations, CAPA etc) et tous les rapports de capabilité sont présents dans les annexes à la fin de la revue.

II.4. Avantages de la Revue Qualité Gamme

La Revue Qualité Gamme offre de nombreux avantages qui sont présentés dans la partie ci-dessous :

II.4.1. Outil d'amélioration continue

La Revue Qualité Gamme est un outil d'amélioration continue notamment concernant la performance du procédé et la qualité du produit. En effet, un système de surveillance de ces deux paramètres doit être mis en place afin de s'assurer de leur maîtrise. Cette surveillance permet d'identifier les domaines susceptibles de faire l'objet d'amélioration continue.

C'est le cas notamment avec la revue des capacités process. Cet outil statistique permet de réaliser une analyse des paramètres permettant de vérifier la maîtrise continue des opérations et du procédé. Toute source de variation ayant un impact sur le procédé ou la qualité du produit sera identifiée et des moyens seront mis en œuvre pour réduire ces variations.

De manière plus générale, la revue des déviations, des réclamations, des refus est pris en considération afin de réduire au maximum l'apparition de ces différents événements, ce qui permet une amélioration continue.

II.4.2. Harmonisation du niveau qualité

La totalité des PQR des CMO sont étudiées et comparées entre elles dans le but d'harmoniser le niveau de qualité. Par exemple, un problème qualité concernant un principe actif ou une autre matière première signalé par un CMO au travers de sa PQR peut impacter un autre CMO qui utilise le même principe actif ou la même matière première dont les spécifications ne permettraient pas de détecter ce problème qualité.

II.4.3. Détection de problèmes communs

La comparaison des PQR d'un même CMO pour les différents produits qu'il fabrique permet de mettre en avant tout problème qui pourrait impacter plusieurs produits. Par exemple, des OOS sur les contrôles environnementaux en classe A pour un produit A d'un CMO peut être

signalé dans la PQR du produit A mais pas dans celle du produit B fabriqué sur la même ligne. Le produit B est pourtant potentiellement impacté parce que cela peut être le signal d'un problème d'asepsie dans la zone.

Conclusion

La Revue Qualité Gamme dresse donc un bilan de tous les produits de la gamme sous-traitance. Au-delà du fait de détecter les différents problèmes qui touchent les produits, la revue permet également de mettre en avant les actions effectuées aboutissant à l'amélioration de la qualité du produit final.

La Revue Qualité Gamme en sous-traitance permet ainsi de conclure sur la maîtrise des procédés et des produits mais également sur la maîtrise des sous-traitants de fabrication.

Une des forces majeures de la Revue Qualité Gamme réside dans le fait qu'elle permet de détecter des problèmes qualité qui ne seraient pas détectables avec une Revue Qualité Produit seule. Elle permet d'avoir une vision beaucoup plus large et globale qu'une Revue Qualité Produit classique.

Enfin, pour aboutir à une Revue Qualité Gamme qui soit la plus complète possible, il serait préférable que les PQRs des CMOs couvrent toute la même période afin d'analyser toutes les données sur la même base, ce qui reste tout de même difficile à mettre en œuvre.

Références bibliographiques

1. BPF-annexe-20150311.pdf [Internet]. [cité 24 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/BPF-annexe-20150311.pdf>
2. Browse Results | govinfo [Internet]. [cité 3 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.govinfo.gov/app/collection/CFR>
3. CFR - Code of Federal Regulations Title 21 [Internet]. [cité 15 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=211.180>
4. Haynie - 2006 - Guidance for Industry.pdf [Internet]. [cité 6 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/71001/download>
5. CFR - Code of Federal Regulations Title 21 [Internet]. [cité 6 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?fr=820.3>
6. Rodriguez J. CAPA in the Pharmaceutical and Biotech Industries: How to Implement an Effective Nine Step Program. Elsevier; 2015. 250 p.
7. Tartal - Corrective and Preventive Action Basics.pdf [Internet]. [cité 24 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/files/about%20fda/published/CDRH-Learn-Presentation--Corrective-and-Preventive-Action-Basics.pdf>
8. Fabry L. Procédure de gestion des défauts qualité et des. :17.
9. Organization WH. Quality Assurance of Pharmaceuticals: A Compendium of Guidelines and Related Materials. Good manufacturing practices and inspection. World Health Organization; 2007. 414 p.
10. Hennion R, Makhlouf A. Les fiches outils du Lean Six Sigma. Editions Eyrolles; 2016. 223 p.
11. Vincent R. Mémento sur la notion de capabilité. Ed. Techniques Ingénieur; 2003. 11 p.
12. GUIDE-MQA-024.pdf [Internet]. [cité 28 oct 2019]. Disponible sur: https://www.hsa.gov.sg/content/dam/HSA/HPRG/Manufacturing_Importation_Distribution/Guidance%20documents%20for%20Industry/GUIDE-MQA-024.pdf
13. Boussac-Marlière N. Formation CAPVER.
14. GI - Stability Testing of New Veterinary Drug Substance.pdf [Internet]. [cité 17 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/70241/download>
15. Code de la santé publique - Article R5141-89. Code de la santé publique.
16. Code de la santé publique - Article R5141-92. Code de la santé publique.
17. Organisation de la pharmacovigilance nationale - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 14 oct 2019]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/\(offset\)/0](https://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0)
18. Code de la santé publique - Article R5141-103. Code de la santé publique.
19. Annexe a la decision du 5 mars 2014.pdf [Internet]. [cité 14 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/Annexe%20a%20la%20decision%20du%205%20mars%202014.pdf>
20. recommandation-omcl_16_122_r_change_control_web_publication.pdf [Internet]. [cité 19 oct 2019]. Disponible sur: https://www.edqm.eu/sites/default/files/recommandation-omcl_16_122_r_change_control_web_publication.pdf
21. Lignes directrices relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications, au déroulement des procédures prévues aux chapitres II, II bis, III et IV du règlement (CE) no 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen

des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires et à la documentation à soumettre en vertu de ces procédures. :79.

22. RAA-2019AF026.pdf [Internet]. [cité 22 oct 2019]. Disponible sur:

<https://www.anses.fr/fr/system/files/RAA-2019AF026.pdf>

23. Surveillance des médicaments vétérinaires en post AMM.pdf [Internet]. [cité 15 nov 2019]. Disponible sur:

<https://www.anses.fr/fr/system/files/Surveillance%20des%20médicaments%20vétérinaires%20en%20post%20AMM.pdf>

24. Contract Manufacturing Arrangements for Drugs: Quality Agreements Guidance for Industry. :16.

25. Progiciels de gestion de laboratoire (LIMS) : Qu'est-ce qu'un LIMS ? | Techniques de l'Ingénieur [Internet]. [cité 8 oct 2019]. Disponible sur: <https://www-techniques-ingenieur-fr.ezproxy.unilim.fr/base-documentaire/mesures-analyses-th1/qualite-au-laboratoire-42497210/progiciels-de-gestion-de-laboratoire-lims-p218/qu-est-ce-qu-un-lims-p218niv10001.html>

26. Qu'est-ce que l'ERP ? | Oracle France [Internet]. [cité 9 oct 2019]. Disponible sur:

<https://www.oracle.com/fr/applications/erp/what-is-erp.html>

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

La Revue Qualité Gamme en sous-traitance au sein d'une industrie pharmaceutique vétérinaire

Les différentes réglementations exigent la rédaction d'une Revue Qualité Produit et expliquent clairement son contenu. Cela permet d'aborder les différentes problématiques qualité qui sont exposées dans la présente thèse. La Revue Qualité Gamme offre plusieurs avantages et permet notamment d'avoir une vision plus globale qu'une Revue Qualité Produit classique. Ceci est illustré par la description d'une Revue Qualité Gamme ayant trait aux produits fabriqués par les sous-traitants dans une industrie pharmaceutique vétérinaire et accompagné par des exemples concrets.

Mots-clés : Revue Qualité Gamme, sous-traitance, industrie pharmaceutique vétérinaire

Range Quality Review covering products manufactured by CMOs in a veterinary pharmaceutical industry

Product Quality Reviews are required by the different regulations and give an obvious explanation about its content. This permits to tackle the various quality issues exposed in this thesis. The Range Quality Review provides several benefits and gives a complete picture in comparison with a classical Product Quality Review. It is illustrated by the description of a Range Quality Review covering the products manufactured by the CMOs in a veterinary pharmaceutical industry and supported with tangible examples.

Keywords : Range Quality Review, CMO, veterinary pharmaceutical industry

