Développement d'un kit d'audit pour une unité de production pharmaceutique [1]

Lucie Bock, UTC, Master 2 Management de la Qualité, 2010
Oril Industrie, Stage de fin d'études, Tuteurs: P. Bontempelli et A. Esteoule ; Tuteur UTC: Jean-Pierre Caliste

1- CONTEXTE ET ENJEUX [2]

Oril Industrie est le principal site de chimie fine du groupe Servier et assure 90% de la production monde des principes actifs (PA).

⇨ **l'unité** synthétise plusieurs intermédiaires de tous les PA Servier

2010-2011, des **audits BPF** de l'AFSSAPS, FDA, client et partenaire sont prévus pour plusieurs médicaments. Des **stades** intermédiaires sont **produits dans l'unité.**

Produits auditables représentent:
- 45% CA annuel Servier
- ~ 80% des OP réalisées par l'unité en 2009

Enjeux:
- conserver les autorisations de mise sur le marché
- intensifier les partenariats étrangers

Objectif usine: 0 écart critique et majeur.

Or les bilans des **audits BPF** (laboratoires européen, américain, asiatique et AFSSAPS) de l' exercice **2008-2009** font **apparaître**:

- 1 écart critique
- écarts majeurs et mineurs nombreux

Problématique: comment améliorer l'auditabilité de l'unité pour lui permettre de réussir les audits programmés et à venir?

2- PROCESSUS PROJET

Publics:
- Groupe Servier
- Oril Industrie: production de PA, AQ, CC, R&D, Engineering

Équipe projet:
- Ingénieur Qualité Chimie
- Correspondante Assurance Qualité
- Stagiaire Master MQ

Besoins:
- Respecter la réglementation BPF
- Se préparer et réussir les audits
- Donner confiance (client, usine, ateliers)
- Former le personnel

Activités:
1- État des lieux de la situation BPF de l'unité
2- Évaluation des faiblesses BPF des procédés auditables
3- Sensibilisation des opérateurs (en charge du lancement et suivi des OP) aux pratiques de l'audit

Kit d'audit:
- Guide de préparation à l'audit exhaustif et général
- Autodiagnostic procédé pratique et rapide
- Formation terrain des opérateurs

Améliorations à prévoir:

Court terme:
- autodiagnostic en format Excel

Long terme:
- faire évoluer le kit pour rester conforme aux pratiques ateliers/usine et à la réglementation

Supports:
- Veille réglementaire: référentiels BPF
- Bibliographie: audit
- Politique qualité usine
- Connaissance de l'unité: pratiques, personnel, documentation interne…
- Supports de cours UTC

Connaissances et compétences:
- Gestion de projet
- Méthode, synthèse et organisation
- Maîtrise d'Excel
- Notions de chimie et compréhension du milieu pharmaceutique

Mesure du succès des livrables:

Court terme:
- nombre d'amélioration documentaire envisagée

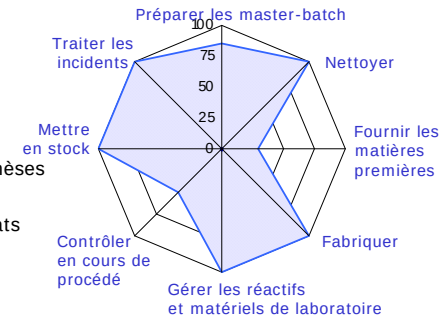
Long terme:
- réussite des audits 2010-2011 (atteinte de l'objectif usine pour l'unité)

3- RESULTATS OBTENUS

Guide de préparation à l'audit

- Objectif: vérifier que l'unité (organisation, documentation, locaux, pratiques…) répond à toutes les exigences BPF et peut le prouver
- Référentiel utilisé: ICHQ7A, exigences BPF pour les substances actifs et intermédiaires harmonisées dans le cadre d'un comité Europe, USA, Japon [3]
  ⇨ 120 articles réinterprétés
- Utilisateurs: personnel encadrant
- Améliorations proposées: documentaires

Exemple: représentation radar du respect des BPF (résultats en %) d'un procédé de synthèse d'un stade auditable



Autodiagnostic procédé

- Objectif: évaluer les points faibles d'un procédé vis-à-vis des BPF
- Utilisateurs: équipe encadrante en charge des synthèses
- Format: 65 critères issus du guide d'audit - 9 thématiques production - traitement Excel des résultats

Formation opérateurs (à mettre en place)

- Objectifs: mettre les opérateurs en situation d'audit et décrypter leurs comportements et réponses

1- Simulation audit en atelier ⟷ questionnaire BPF adéquate aux activités des opérateurs

2- Bilan en salle ⟷ REX en lien avec les conduites à adopter (ex: être factuel, concis, connaître ses procédures…)

4- CONCLUSION ET PERSPECTIVES

- Préparation à l'audit aisée (exhaustive, spécifique procédé, modes de preuves identifiés, comportements maîtrisés)
- Complémentarité à la pré-visite des ateliers par l'AQ et l'audit interne

Perspectives Pour l'unité	Perspectives Oril Industrie
• Remaniements documentaires	• Généralisation du kit ou de la méthodologie à tous les ateliers (sous réserve AQ)
• Autodiagnostic de tous les produits auditables + mesures d'amélioration	• Réussite des audits 2010-2011 sans écart critique ou majeur au niveau de l'unité
• Formation pour tous les opérateurs	
• Communication des améliorations détectées (via un tableau de suivi des indicateurs mis en place mi 2010)	

GLOSSAIRE

BPF: Bonnes Pratiques de Fabrication
AFSSAPS: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
FDA: Food and Drug Administration
CA: Chiffre d'affaires
OP: Opération de production
AQ: Assurance Qualité
CC: Contrôle Conformité
R&D: recherche et développement
REX: retour d'expérience

5- BILAN PERSONNEL

Difficultés rencontrées	Apports personnels
• Canaliser les idées en session de travail	• Découverte de la production chimique et pharmaceutique
• Tenir les délais	• Meilleure connaissance des BPF pharmaceutiques et des affaires réglementaires de la chimie
• Adapter le vocabulaire référentiel/production	• Gestion de projet
	• Force de proposition (méthodologie)

BIBLIOGRAPHIE

[1] Développement d'un kit d'audit pour une unité de production pharmaceutique, Lucie Bock, Stage professionnel de fin d'études, MASTER Management de la Qualité (MQ-M2) , UTC, 2009-2010, http://www.utc.fr/master-qualite , rubrique "Travaux", référence 161

[2] Intranet du groupe Servier

[3] ICH, ICH Q7A, Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients, août 2001 réadopté en 2005, disponible sur www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html