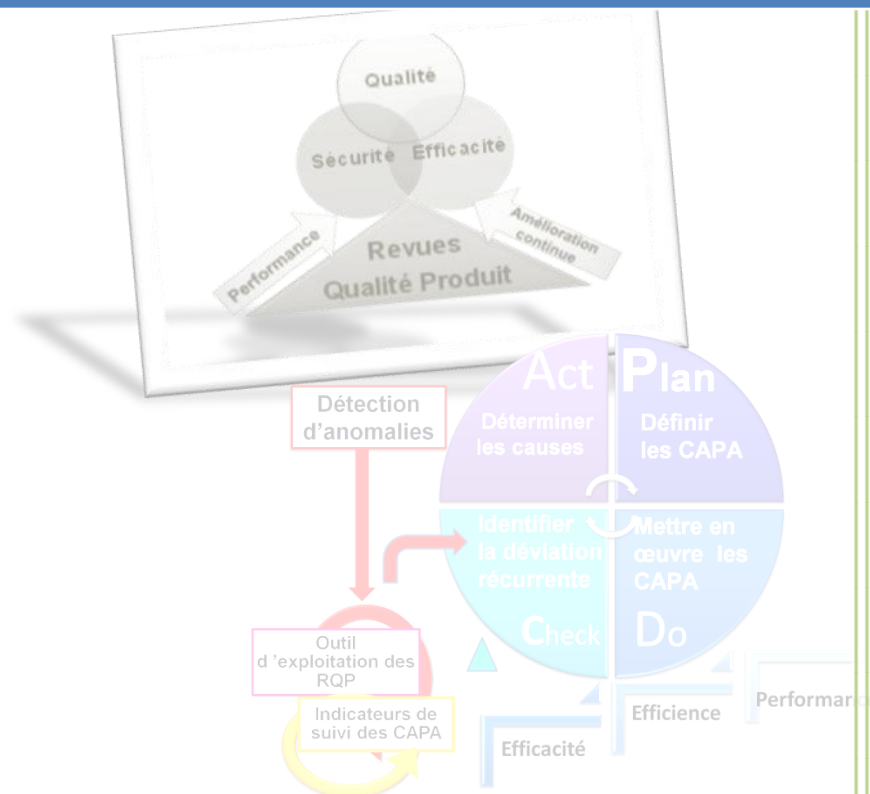


Amélioration du processus d'exploitation des Revues Qualité Produits



Mme SAIGHI Hanane

Université de Technologie
de Compiègne

04/06/2012

Tuteurs :

- Mr Jeans François Ulvoa, Auditeur Qualité chez TEVA SANTE.
- Mr Gilbert Farges, Enseignant-Chercheur à l'UTC.

Résumé

Laboratoire pionnier des médicaments génériques, Teva se présente aujourd'hui comme leader mondial dans ce domaine. L'établissement Teva Santé de Sens est reconnu pour sa compétence et son savoir-faire dans le domaine du conditionnement des médicaments. Dans le cadre des Bonnes Pratiques de Fabrication BPF, le site réalise des revues qualité produits « RQP » annuelles pour détecter d'éventuelles dérives et identifier des axes d'amélioration. Cependant, soucieux de préserver la qualité de ses produits, l'établissement s'engage dans une politique d'amélioration continue en développant un outil exploitation des RQP.

Le but de ce projet de stage est d'élaborer un outil d'amélioration continue permettant d'identifier les déviations les plus récurrentes sur le site, leurs causes et les principaux produits affectés, afin de définir les actions correctives et préventives adéquates. Cet outil offrira aussi la possibilité de suivre la performance des actions mises en œuvre grâce à des indicateurs qualité. Au final, Cette démarche permettra une meilleure maîtrise du processus de conditionnement et de la qualité des médicaments délivrés aux patients.

Mots clés : Revue qualité produit, BPF, GMP, industrie pharmaceutique, médicament, conditionnement, action corrective, action préventive, amélioration continue, qualité, outil d'amélioration, déviation, indicateur, performance.

Abstract

Pioneer laboratory of generic drugs, Teva stands today as a world leader in this field. Teva Santé site of Sens is recognized for its competence and expertise in drug packaging. Within the framework of Good Manufacturing Practice GMP, the site conducts an Annual Product Reviews (APR) to detect any trend and identify areas for improvement. In order to preserve the quality of its products, the site is committed to a continuous quality improvement policy by developing an assessment APR' tool.

The purpose of this internship project is to develop a continuous improvement tool enabling to identify the most recurrent deviations in the site, their Root causes and the main products affected, in order to identify the appropriate corrective and preventive actions. As a second step, this tool will be used to follow up the performance of implemented actions through quality indicators. Ultimately, this approach will enable a better control of the packaging process and the quality of drugs dispensed to patients.

Keywords: Annual product review, GMP, BPF, pharmaceutical industry, drug, packaging, preventive action, corrective action, continuous improvement, quality, assessment tool, deviation, indicator, performance.

Remerciements

Je remercie mon maître de stage, Mr Jeans François Ulvoa, Auditeur qualité, pour la qualité de son encadrement, ses conseils avisés et le temps consacré à la réalisation de ce projet.

Je remercie également Mme Stéphanie Javet, Responsable du service développement industriel, pour ses précieux conseils, sa disponibilité et sa participation à ce projet.

Mes remerciements se dirigent aussi vers Monsieur Gilbert Farges, Enseignant Chercheur à l'Université de Technologie de Compiègne, pour sa formation de haute qualité et ses conseils pertinents.

Je remercie vivement tout le personnel de Teva Santé pour leur accueil chaleureux, leur convivialité et leur bonne humeur.

Enfin, je désire remercier ma famille pour leur soutien indéfectible durant toute cette période.

Abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments.

CAPA : Action Corrective/Action Préventive.

ISO : Organisation Internationale de Normalisation.

NQA : Niveau de Qualité Acceptable.

PDCA : « Plan-Do-Check-Act ».

RQP : Revue Qualité Produit.

5M : Matériel, Matière, Main d'œuvre, Milieu, Méthode.

Glossaire

Action préventive [1]

Action visant à éliminer la cause d'une non-conformité potentielle ou d'une autre situation potentielle indésirable. Il peut y avoir plusieurs causes à une non-conformité potentielle. Une action préventive est entreprise pour empêcher l'occurrence, alors qu'une action corrective est entreprise pour empêcher la réapparition.

Action corrective [1]

Action visant à éliminer la cause d'une non-conformité ou d'une autre situation indésirable détectée. Il peut y avoir plusieurs causes à une non-conformité.

AMDE [2]

L'analyse des modes de défaillance et leurs effets est une procédure systématique formelle, d'analyse d'un système, pour identifier les modes de défaillance potentiels, leurs causes et les effets sur l'aptitude à la fonction du système (aptitude à la fonction de l'assemblage hiérarchiquement au-dessus et du système global ou d'un procédé).

Amélioration [3]

Selon l'environnement de l'organisme, l'amélioration (de ses produits courants, processus, etc.) et l'innovation (afin de développer de nouveaux produits, processus, etc.) peuvent être essentielles pour des performances durables. Par l'analyse qu'il fait des données, il convient que l'organisme définisse des objectifs d'amélioration de ses produits, les processus, les structures organisationnelles et son système de management.

Amélioration continue [1]

Activité régulière permettant d'accroître la capacité à satisfaire aux exigences

Le processus de définition des objectifs et de recherche d'opportunités d'amélioration est un processus permanent utilisant les constatations d'audit et les conclusions d'audit, l'analyse des

données, les revues de direction ou d'autres moyens, et qui mène généralement à des actions correctives ou préventives.

Amélioration de la qualité [1]

Partie du management de la qualité axée sur l'accroissement de la capacité à satisfaire aux exigences pour la qualité. Les exigences peuvent être liées à tout aspect tel que l'efficacité l'efficience ou la traçabilité.

Analyse des causes racines (Root Cause Analysis) [4]

Approche systématique dont l'objectif est de déterminer la cause attribuable à la déviation ou à la non-conformité.

Approche processus [1]

Toute activité ou ensemble d'activités qui utilise des ressources pour convertir des éléments d'entrée en éléments de sortie peut être considérée comme un processus. Pour qu'un organisme fonctionne de manière efficace, il doit identifier et gérer de nombreux processus corrélés et interactifs. Souvent, l'élément de sortie d'un processus forme directement l'élément d'entrée du processus suivant.

Assurance de la qualité [1]

Partie du management de la qualité visant à donner confiance en ce que les exigences pour la qualité seront satisfaites.

Audit [5]

Processus méthodique, indépendant et documenté permettant d'obtenir des preuves d'audit et de les évaluer de manière objective pour déterminer dans quelle mesure les critères d'audit sont satisfaits.

Note : Preuves d'audit : enregistrements, énoncés de faits ou d'autres informations pertinents pour les critères d'audit et vérifiables.

Critères d'audit : ensemble de politiques, procédures ou exigences utilisées comme référence vis-à-vis de laquelle les preuves d'audit sont comparées

Carte de contrôle [26]

Graphique sur lequel sont reportées les valeurs d'une mesure statistique faite sur une série d'échantillons dans un ordre particulier pour orienter le processus en fonction de cette mesure et pour contrôler et réduire la variation.

Capabilité [27]

Capacité d'un organisme, d'un système ou d'un processus à réaliser un produit satisfaisant aux exigences relatives à ce produit.

Common Technical Document « CTD » [6]

C'est le format de dossier servant à la soumission des demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament par exemple.

Conformité [1]

Satisfaction d'une exigence.

Déviation (Anomalie) [7]

Une anomalie est une non-satisfaction d'une exigence ou un non-respect d'une procédure (procédure instruction) pouvant affecter la qualité du produit. Le terme anomalie est celui qui est communément utilisé sur le site de Teva santé. L'anomalie peut avoir d'autres dénominations telles que *l'Incident Report ou Déviation*. Exemple d'une anomalie : impression incorrecte de la date de péremption d'un lot.

Déviation critique [7]

C'est un défaut impactant la qualité du produit (exp : un lot est non-conforme aux spécifications) et/ou la sécurité vis-à-vis du patient et des employés et/ou l'efficacité du produit (altération de l'activité du médicament), et conduisant aux événements suivants :

- Rappel du lot
- Préjudice pour l'image de marque du groupe
- Impossibilité de libération du lot en état

- Retraitement du lot dans sa totalité
- Perte financière directe.

Déviatiion majeure [7]

Est considérée comme majeure, toute anomalie impactant la qualité du produit et pouvant conduire au retraitement partiel du lot. Un défaut majeur n'a pas d'incidence sur la sécurité et /ou l'efficacité du produit.

Déviatiion mineure [7]

Est considérée comme mineure, toute anomalie ayant peu ou pas d'incidence sur la qualité, la sécurité et ou l'efficacité du produit.

Efficacité [1]

Niveau de réalisation des activités planifiées et d'obtention des résultats escomptés.

Efficienne [1]

Rapport entre le résultat obtenu et les ressources utilisées.

Evaluation de la conformité [8]

Démonstration que des exigences spécifiées relatives à un produit, processus, système, personne ou organisme sont respectées.

Exigence [1]

Expression dans le contenu d'un document formulant les critères à respecter afin de prétendre à la conformité avec le document, et avec lesquels aucun écart n'est permis.

Formation [9]

Processus destiné à produire et à développer les connaissances, les savoir-faire et les comportements nécessaires à la satisfaction d'exigences.

FTA « Fault Tree Analysis » ou Analyse par arbre de panne [10] [11]

L'Analyse par arbre de panne (AAP) sert à déterminer et à analyser les conditions et les facteurs qui produisent, peuvent potentiellement produire ou contribuent à produire un événement indésirable défini. Pour l'AAP, cet événement est généralement un «grippage» ou une dégradation des performances du système, de la sécurité ou d'autres attributs fonctionnels importants, alors qu'avec l'analyse par arbre de succès (STA = Success Tree Analysis) cet événement est l'attribut décrivant le succès.

Maîtrise de la qualité [1]

Partie du management de la qualité axée sur la satisfaction des exigences pour la qualité.

Maîtrise du produit non conforme [12]

Il convient de définir dans le plan qualité la manière dont seront identifiés et maîtrisés les produits non conformes, afin d'empêcher leur utilisation impropre avant qu'ils soient dûment détruits ou acceptés par dérogation. Il peut être nécessaire de définir dans le plan qualité des limitations spécifiques, telles que le degré ou le type de reprise ou de réparation admissible, et comment ces reprises ou réparations seront autorisées.

Médicament [13]

On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques (art. L. 5111-1 du code de la santé publique).

Non-conformité [1]

Non-satisfaction d'une exigence.

NQA « Niveau de qualité acceptable » ou Acceptance quality limit (AQL) [14]

Le niveau de qualité acceptable est le pourcentage maximal de fraction non conforme tolérable lorsqu'une série de lots est soumise à un échantillonnage pour se prononcer sur son

acceptabilité. Le NQA est désigné dans les spécifications produit, le contrat ou par le responsable.

Autre Définition du « NQA« Niveau de qualité acceptable [15]

C'est le pourcentage maximal d'individus défectueux permis dans un lot qui sera accepté dans approximativement 95 % des cas. Par exemple, un plan d'échantillonnage avec un NQA de 6,5 acceptera 95 % des cas environ, un lot ou une production contenant 6,5 pour cent d'individus défectueux.

Selon la procédure [7] de Teva Santé, un NQA est attribué chaque type de défaut :

- ✓ Les défauts rédhibitoires (NQA=0.01)
- ✓ Les défauts critiques (NQA=0.1)
- ✓ Les défauts majeurs (NQA=1)
- ✓ Les défauts mineurs (NQA=4)

La liste des défauts et NQA correspondants pour chaque forme pharmaceutique est disponible sur la procédure [3].

Patient

Personne qui présente un ou plusieurs problèmes de santé pour lesquels elle a recours aux soins et donc à la possible utilisation de médicaments.

Plan qualité [12]

La préparation d'un plan qualité confère de nombreux avantages, tels qu'une confiance accrue en ce que les exigences seront satisfaites, l'assurance d'une meilleure maîtrise des processus et une plus grande motivation des intervenants. Il peut également donner un aperçu des opportunités d'amélioration.

Principe d'investigation des déviations [4]

L'investigation des déviations chez Teva santé obéit à une procédure qui définit le processus d'identification d'une déviation ou d'une non-conformité. Ce processus permet après investigation d'identifier la ou les causes racines (Root cause) incriminées et de définir les

actions correctives et préventives CAPA nécessaires puis d'évaluer l'efficacité des actions entreprises.

Processus [1]

Est défini comme un «ensemble d'activités corrélées ou interactives qui transforme des éléments d'entrée en éléments de sortie».

Produit [1]

Est défini comme le «résultat d'un processus ».

Qualité [1]

Aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences. Le terme «qualité» peut être utilisé avec des qualificatifs tels que médiocre, bon ou excellent.

NOTE: «Intrinsèque», par opposition à «attribué», signifie présent dans quelque chose, notamment en tant que caractéristique permanente.

Root cause [4]

La cause assignée à une déviation ou à une non-conformité.

Satisfaction du client [1]

Perception du client sur le niveau de satisfaction de ses exigences.

Les réclamations des clients sont un indicateur habituel d'un faible niveau de satisfaction du client, mais leur absence n'implique pas nécessairement un niveau élevé de satisfaction du client.

Spécification [1]

Document formulant des exigences.

Une spécification peut être liée à des activités (par exemple document de procédure, spécification de processus et spécification d'essai) ou à des produits (par exemple spécification de produit, spécification de performance et plan).

Revue [1]

Examen entrepris pour déterminer la pertinence, l'adéquation et l'efficacité de ce qui est examiné à atteindre des objectifs définis. La revue peut également inclure la détermination de l'efficacité. Exemple: Revue de direction, revue de conception et développement, revue des exigences du client et revue de Non-conformité.

Revue des exigences relatives au produit [17]

L'organisme doit revoir les exigences relatives au produit. Cette revue doit être menée avant que l'organisme ne s'engage à livrer un produit au client (par exemple soumission d'offres, acceptation de contrats ou de commandes, acceptation d'avenants aux contrats ou aux commandes) et doit assurer que :

- Les exigences relatives au produit sont définies;
- Les écarts entre les exigences d'un contrat ou d'une commande et celles précédemment exprimées ont été résolus;
- L'organisme est apte à satisfaire aux exigences définies.

Table des matières

Résumé	2
Abstract	3
Remerciements	4
Abréviations	5
Glossaire	6
1 Introduction	15
2 Présentation du groupe Teva dans le monde et en France	16
2.1 Le groupe TEVA Pharmaceutical Industries Ltd	16
2.2 Historique	16
2.3 La gamme de produits TEVA	17
2.4 Le groupe TEVA en France [24]	20
3 Contexte, enjeux, problématique et stratégie	21
3.1 Contexte	21
3.1.1 Processus de management chez Teva Santé	21
3.1.2 Définition de la revue qualité produit « RQP »	22
3.1.3 Aspect réglementaire des Revues Qualité Produits « RQP »	23
3.1.4 La Revue qualité produit chez Teva Santé	26
3.1.5 Points forts des Revues Qualité Produits	28
3.2 Enjeux	29
3.3 Problématique du projet	31
3.3.1 QQQQCP	31
3.4 Stratégie	32
3.5 Analyse de risques	33
4 Méthodologie de résolution	34
4.1 Processus de conditionnement chez Teva Santé	34
4.2 Méthodologie adoptée	36
4.3 Présentation de l’outil d’amélioration de l’exploitation des RQP	37
4.3.1 Optimisation de l’outil	42
4.3.2 Exploitation de l’outil	45
4.3.3 Validation de l’outil	49
5 Analyse des données	50
5.1 Analyse des résultats préliminaires	50
5.1.1 Processus décisionnel :	53
5.2 Analyse spécifique des résultats	55
5.2.1 Résultats d’exploration par déviation	55
5.2.2 Plus-value de l’outil : résultats par produit	59
6 Mise en œuvre des actions correctives et préventives CAPA	63
7 Amélioration continue	65
7.1 Indicateurs de performance	65
7.2 Onglet d’amélioration continue	66
8 Conclusion et perspectives	67
Références bibliographiques	68
Annexe1	70
Annexe2	78
Annexe 3	80
Annexe 4	83

1 Introduction

En tant que laboratoire pharmaceutique Teva santé a pour obligation de garantir la qualité la conformité et l'innocuité des médicaments délivrés aux patients. L'établissement Teva Santé de Sens est reconnu pour sa compétence et son savoir-faire dans le domaine du conditionnement des médicaments. Aussi, face au dynamisme d'un marché concurrentiel d'une part et l'évolution des exigences réglementaires d'autre part, les Revues Qualité Produits « RQP » revêtent un intérêt majeur. En effet, de par leur contexte règlementaire découlant des exigences BPF, les RQP permettent d'identifier les dérives susceptibles d'apparaître au cours du processus de conditionnement et de définir des axes d'amélioration pertinents.

Dans cette optique, Teva Santé propose de développer un outil d'amélioration d'exploitation des RQP afin de mieux maîtriser la qualité du processus de conditionnement et évaluer sa performance grâce à des indicateurs qualité.

Ce projet s'inscrit dans le cadre du Master « Management de la Qualité » à l'UTC et vise à développer un raisonnement managérial: cadrage de la problématique des RQP, veille réglementaire et normative, identification des priorités, être à l'écoute des besoins des interfaces concernées tout en déployant une méthodologie de résolution illustrée par des outils de Management de la Qualité.

2 Présentation du groupe Teva dans le monde et en France

2.1 Le groupe TEVA Pharmaceutical Industries Ltd

Le groupe TEVA emploie plus de 40.000 salariés dans le monde pour mettre à la disposition des patients et des professionnels de santé des médicaments génériques et innovants dans différents domaines thérapeutiques[24].

2.2 Historique

Teva Pharmaceutical Industries Ltd, laboratoire pharmaceutique international, s'engage à accroître l'accès aux soins de santé de haute qualité en développant, produisant et commercialisant des médicaments génériques abordables ainsi que des produits pharmaceutiques innovants et des principes actifs [24].

Fondé à Jérusalem en 1901, avec plus de 100 ans d'expérience dans l'industrie pharmaceutique, Teva bénéficie d'une solide présence internationale grâce à ses filiales. Teva Pharmaceutical Industries figure parmi les 10 premières entreprises pharmaceutiques au monde et est le premier fabricant de médicaments génériques. Teva opère dans 60 pays à travers l'Amérique du Nord, Europe, Amérique latine, Asie, Israël et l'Afrique. Le siège social de Teva est situé en Israël.

2.3 La gamme de produits TEVA

La gamme de produits comprend à la fois des médicaments vendus en officines et des médicaments utilisés en milieu hospitalier [24].

❖ **Le générique, métier originel**

- 1er laboratoire de médicaments génériques dans le monde.
- Gamme étendue de la ville à l'hôpital.
- De la recherche et développement à la commercialisation (1er fabricant et fournisseur mondial de principes actifs).

❖ **Le domaine respiratoire**

- Des systèmes d'inhalation innovants.
- Des molécules reconnues dans l'asthme.

❖ **La neurologie et maladies auto-immunes**

- Copaxone ® leader mondial du traitement de la sclérose en plaques.
- Azilect ® dans la maladie de Parkinson.

❖ **Biosimilaires**

- Investissement croissant.
- AMM du 1er G-CSF Biosimilaire – TevaGrastim.

Dans ce cadre de son expansion, le groupe Teva est amené à procéder à des acquisitions de sociétés, telles que le site de Sens de Bayer Pharma et Bayer Classics en 2002.

Les dates importantes :

1976	Teva Pharmaceutical Industries Ltd
1977	Acquisition Orphahell (Pays Bas)
1982	Enregistrement au Nasdaq
1985	Prise de participation dans Lemmon (US)
1988	Acquisition Abic (Israël)
1992	Acquisition Gry Pharma (Allemagne)
1992	Acquisition Prosintex (Italie)
1995	Acquisition Biogal Pharmaceutical Works (Hongrie)
1996	Acquisition APS Berk (UK)
1996	AMM de Copaxone aux USA
1998	Acquisition Pharmachemie (NL)
1999	Acquisition Copley (USA) Acquisition Novopharm (Canada) qui inclut Human (Hongrie)
2002	Acquisition site de Bayer à Sens et de Bayer Classics (France)
2004	Acquisition Sicor (US)
2005	Acquisition de Médica (Suisse)
2006	Acquisition du groupe IVAX (monde)
2007	Acquisition de CoGenesys (US)
2008	Acquisition de Barr (monde) et Bentley (Espagne)
2010	Acquisition de ratiopharm (Europe) Acquisition de Theramex (Europe)
2011	Participation majoritaire dans la société Taiyo Pharmaceutical Industry (Japon)
2011	Joint Venture avec Procter & Gamble sur les produits OTC (Over The Counter)
2011	Joint Venture avec Kowa Company Ltd (Japon)
2011	Acquisition Groupe Céphalon (Monde)

Figure 1 Acquisition de TEVA Pharmaceutical

Le groupe Teva en France



Figure 2 : Le groupe Teva Santé en France [24]

2.4 Le groupe TEVA en France [24]

Teva France possède deux sociétés :

Teva Santé, dont le siège social est situé à la Défense, qui assure le développement et la commercialisation de médicaments génériques dans tous les domaines thérapeutiques sur les marchés ville et hôpital. La promotion commerciale des médicaments génériques est assurée par une force de vente de délégués pharmaceutiques.

L'Établissement de Sens est un site de conditionnement de comprimés, gélules et capsules. L'établissement a orienté sa production vers des séries de volume hétérogène pour un nombre très important de produits. Son principal client est Teva Santé, mais il offre aussi ses services à d'autres clients.

Teva Pharma qui gère les essais cliniques des produits innovants du groupe Teva et assure la promotion des médicaments issus de la recherche de Teva, à l'instar de Copaxone® dans le domaine de la sclérose en plaques, et d'Azilect® dans le domaine de la maladie de Parkinson. La promotion commerciale des médicaments est notamment assurée en interne par une équipe d'attachés scientifiques.

3 Contexte, enjeux, problématique et stratégie

3.1 Contexte

3.1.1 Processus de management chez Teva Santé

Laboratoire pharmaceutique de renommée, Teva santé adopte un système de management de la qualité intégrant une politique d'amélioration continue afin de satisfaire les attentes de ses clients et les exigences réglementaires en vigueur, telles que les BPF [19] et les GMP Européennes [22]. De plus, Teva santé s'engage à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits médicamenteux délivrés aux patients. Pour ce faire, la direction déploie les ressources nécessaires au processus de conditionnement des médicaments (processus de réalisation). L'évaluation de ce processus est réalisée grâce à différents moyens, entre autres : l'analyse des réclamations et des rappels, les audits internes ainsi que les revues qualité produits. Les résultats de ces évaluations sont transmis à la direction du site à travers les revues de direction, l'état des lieux pharmaceutiques et les réunions qualités et permettent ainsi d'évaluer l'efficacité et l'adéquation de la politique qualité adoptée par rapport aux objectifs fixés. Le but de cette démarche est d'identifier les axes d'amélioration et de planifier les stratégies et les ressources nécessaires pour les atteindre, afin de mieux maîtriser les processus de conditionnement et la qualité des produits médicamenteux délivrés aux patients.

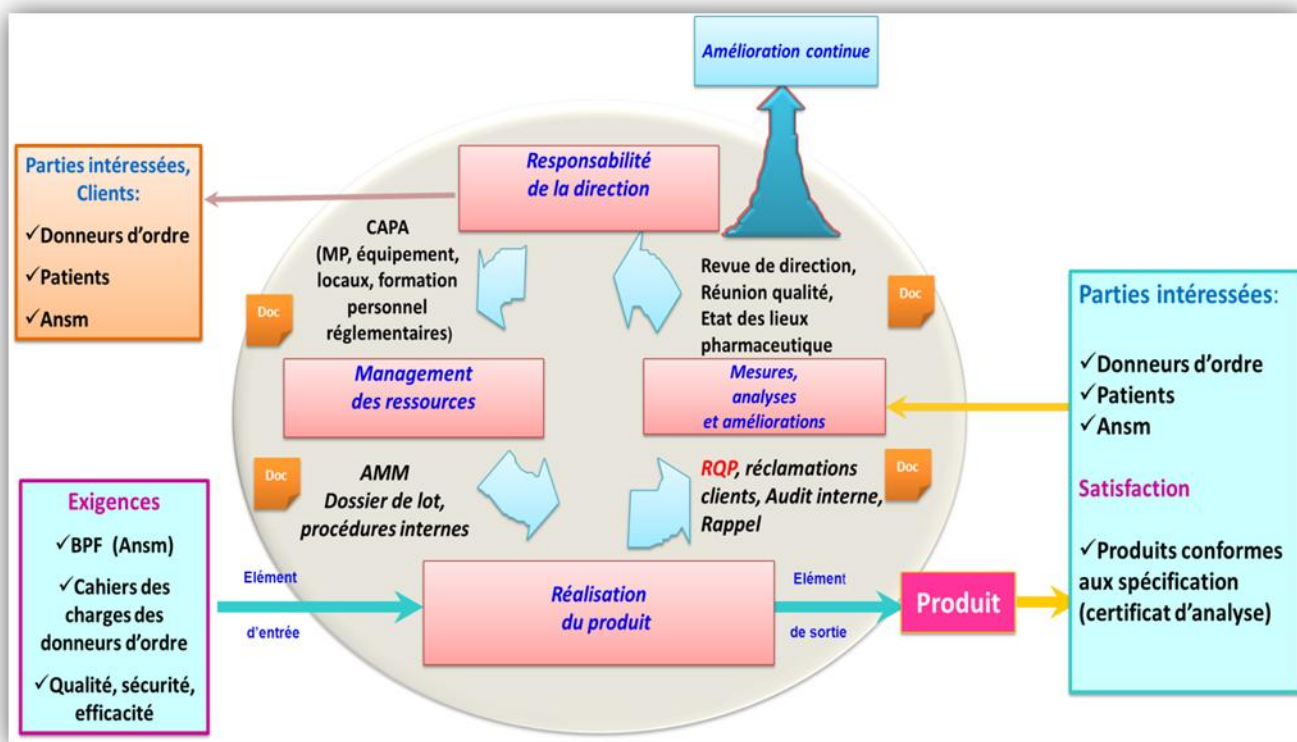


Figure 3: Schéma du processus de management chez Teva Santé [25]

Ansm : l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.

Comme l'illustre la figure 3, les RQP sont un maillon important du processus de surveillance, d'analyse et d'évaluation de la pertinence de la politique qualité adoptée et de la conformité des produits à leurs dossiers d'AMM.

3.1.2 Définition de la revue qualité produit « RQP »

Les revues qualité produits sont des revues régulières, périodiques ou continues, de tous les médicaments autorisés, y compris ceux seulement destinés à l'exportation. Elles sont menées afin vérifier la respectabilité des procédés existants et la pertinence des spécifications en cours pour les matières premières et les produits finis. Elles permettant de mettre en évidence d'éventuelles tendances et d'identifier les améliorations pour les produits et les

procédés [19]. Les RQP doivent normalement être menées et documentées chaque année et prendre en compte les revues précédentes.

3.1.3 Aspect réglementaire des Revues Qualité Produits « RQP»

La Revue Qualité Produits des produits pharmaceutiques est une exigence réglementaire. Plusieurs référentiels réglementaires y font référence tels que : La guidance notes on product quality review [18], Le Code Federal Regulation CFR de la FDA dans le titre 21CFR- parts 210& 211 [23], ISO9004 [3], Iso 9001 [17] (annexe 3).

Cependant, les seuls référentiels applicables sur le site de Teva santé sont les BPF Françaises et les GMP Européennes. Selon les BPF françaises [19] et les GMP européennes [22], les RQP doivent comprendre les éléments suivants :

- Une revue des matières premières et des articles de conditionnement utilisés pour le produit, en particulier ceux provenant de nouvelles sources d'approvisionnement.

- Une revue des contrôles en cours de fabrication critiques et des résultats de contrôle 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 de l'efficacité des actions correctives et préventives prises.
- 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 les 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 les rappels liés à des problèmes de qualité des produits ainsi que les investigations correspondantes.
- Une revue de la pertinence de toute autre mesure corrective antérieure relative au procédé de fabrication 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 utilités tels que les systèmes de traitement d'air, de production et de distribution d'eau ou de gaz comprimés, etc....

- Une revue des contrats et/ou cahiers des charges techniques afin de s'assurer qu'ils sont à jour.

Selon les BPF Françaises [19], le fabricant, l'exploitant et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, quand ils sont différents, doivent examiner les résultats de cette revue et évaluer la nécessité de mettre en œuvre des actions correctives ou préventives ou d'effectuer toute revalidation. Les raisons de mise en œuvre de ces actions correctives doivent être documentées. Les actions correctives ou préventives approuvées doivent être mises en œuvre de manière efficace et dans le respect des délais.

D'autre part, quand le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché n'est pas le fabricant et/ou l'exploitant, un contrat et/ou cahier des charges technique doit être établi entre les différentes parties, définissant leurs responsabilités respectives dans la réalisation des revues qualité. Le pharmacien responsable en charge de la certification des lots en accord avec le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou l'exploitant doit s'assurer que la revue qualité est réalisée de manière précise et dans les temps.

De plus, des procédures doivent décrire la gestion et le suivi de ces actions et l'efficacité de l'application de ces procédures doit être vérifiée lors des auto-inspections.

Les revues de qualité peuvent être regroupées par type de produit, par exemple : les formes sèches, les formes liquides ou les formes stériles etc., quand cela est scientifiquement justifié.

3.1.4 La Revue qualité produit chez Teva Santé

Le groupe Teva exige au sein de ses procédures que les RQP soient réalisées sur l'ensemble des spécialités mises sur le marché. La revue qualité produit est réalisée sur toutes les spécialités Teva (chaque spécialité et chaque dosage), qu'elles soient conditionnées par Teva Santé (site de sens) ou produites par des façonniers [20].

Conformément aux BPF, la RQP est rédigée sous la forme suivante (figure 4) :

- Une revue des CAPA définies en conclusion de la revue précédente et leurs états d'avancement.
- La description du produit fini.
- La revue des lots produits sur l'année.
- La revue des produits vrac et des articles de conditionnement utilisés pour la production des spécialités.
- La revue des paramètres critiques de conditionnement.
- La vérification des échantillons de produits finis conservés en échantillothèque.
- La revue des données analytiques.
- La revue des données de stabilité du produit.

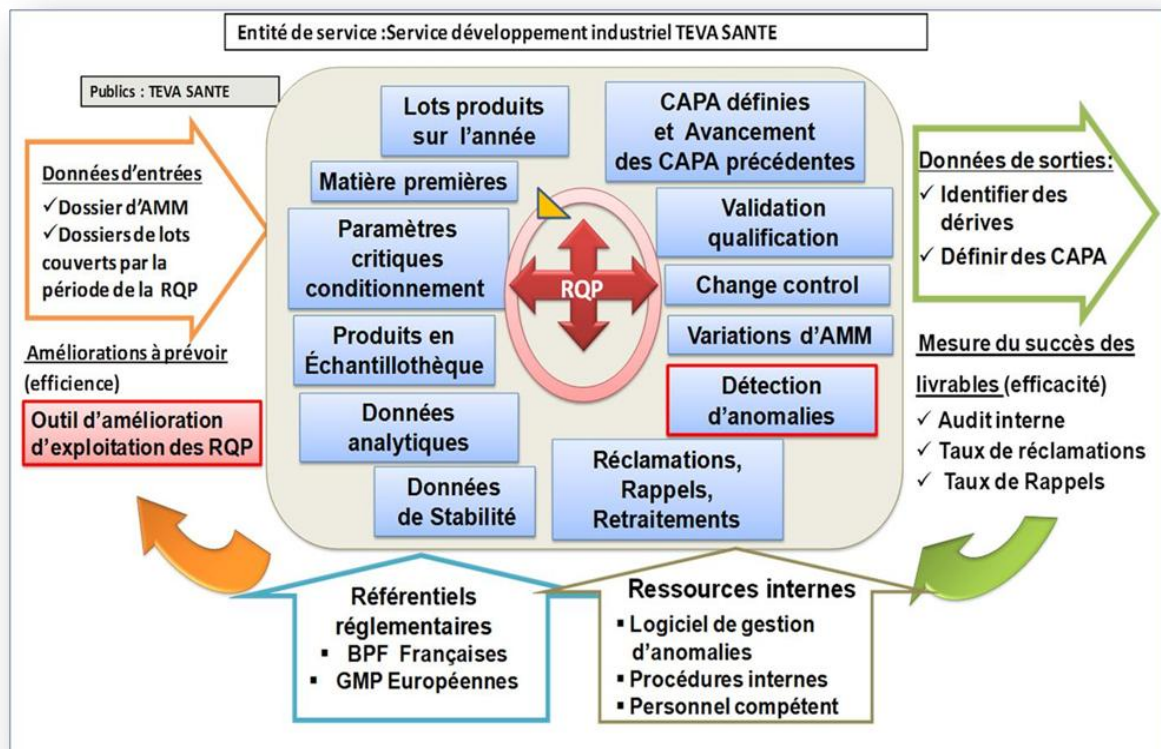


Figure 4: Processus des RQP chez Teva Santé [25]

3.1.5 Points forts des Revues Qualité Produits

La revue qualité produit permet de :

- Mettre en évidence des tendances et des dérives.
- Evaluer la maîtrise des procédés (robustesse, capabilité) [27].
- Identifier les axes d'amélioration et les actions correctives et préventives à mettre en œuvre.
- S'assurer de la maîtrise des changements.

Ces avantages mettent en évidence la puissance des RQP comme outil d'amélioration continue, à condition toutefois qu'une analyse et une exploration poussées soient réalisées sur les données délivrées par les RQP. D'où l'intérêt d'introduire un outil d'exploitation des RQP intégrant une politique d'amélioration continue.

3.2 Enjeux

Laboratoire pharmaceutique international de renommé, Teva santé s'engage dans une politique qualité, dans le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication, afin de garantir la conformité des produits aux exigences du dossier d'AMM. D'autre part, les BPF exigent non seulement la réalisation des RQP mais aussi leur pertinence d'exploitation en déployant les ressources nécessaires. Aujourd'hui, Teva santé exploite les RQP à l'échelle d'un produit (un dosage).

Dans ce contexte, Teva Santé propose de développer un outil d'amélioration continue en collaboration avec les services de Contrôle Qualité, de conditionnement et de développement pharmaceutique. Cet outil permettra d'améliorer le processus d'exploitation des RQP à l'échelle de l'ensemble des produits et offrira ainsi l'opportunité d'entreprendre une démarche d'investigation sur le processus de conditionnement dans sa globalité.

Cette démarche permet d'identifier d'éventuelles tendances et de mettre en œuvre les actions correctives et préventives adéquates. Cette initiative a comme finalité une meilleure maîtrise du processus de conditionnement et par conséquent une meilleure maîtrise de la qualité des produits médicamenteux et leur conformité aux spécifications de l'AMM.

L'évaluation de la pertinence de l'outil se fera grâce à des indicateurs de performance reflétant l'efficacité des actions entreprises d'année en année.

Au final, tout en répondant aux exigences réglementaires (innocuité, efficacité et sécurité des produits délivrés aux patients), cet outil permettra de :

- Réduire le taux de déviations.
- Minimiser les risques de retraitement.
- Augmenter la productivité.
- Diminuer le taux de rappels de produits et de réclamations clients.
- Améliorer la communication entre les différentes interfaces du site : le conditionnement, la qualité, le laboratoire de contrôle ainsi qu'avec les donneurs d'ordre.
- Un meilleur suivi de l'efficacité des CAPA.
- Préserver la réputation et la pérennité du laboratoire.

Afin de mieux cadrer la problématique, la stratégie à élaborer et les risques envisageables une démarche managériale a été initiée.

3.3 Problématique du projet

3.3.1 QQQQCP

QQQQCP	Hanane SAIGHI	DATE 25/02/2012
DONNEE D'ENTREE	Les Revues qualité produits	
QUI ?	Directs	Indirects (éventuels)
	Émetteurs Teva Santé Récepteurs <ul style="list-style-type: none"> ▪ Teva Santé ▪ Donneurs d'ordre ▪ Fournisseurs 	Récepteurs <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les patients ▪ L'ANSM
QUOI ?	Mieux progresser à partir des déviations (anomalies) détectées	
OU ?	Dans le site de Conditionnement de Teva Santé	
QUAND ?	Lors du processus de conditionnement	
COMMENT ?	En exploitant <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les rapports de déviations (Incident Report) ▪ Les fiches d'anomalies ▪ Le contenu des dossiers de lots 	
POURQUOI ?	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Démontrer le respect des exigences BPF ▪ Devenir plus performant en exploitant les anomalies détectées ▪ Maîtriser la qualité des médicaments délivrés conformément au dossier d'AMM 	
DONNEE DE SORTIE	Comment peut-on améliorer le processus d'exploitation des Revues Qualité Produits ?	

Tableau 1 QQQQCP [25]

3.4 Stratégie

La réalisation de la Planification Dynamique Stratégique (PDS) a permis d'accéder à une vision claire sur la stratégie globale à suivre pour gérer ce projet et atteindre les objectifs fixés. La PDS a permis de mettre en évidence les objectifs mesurables et d'organiser le planning quotidien (annexe 4) en fonction des livrables attendus.

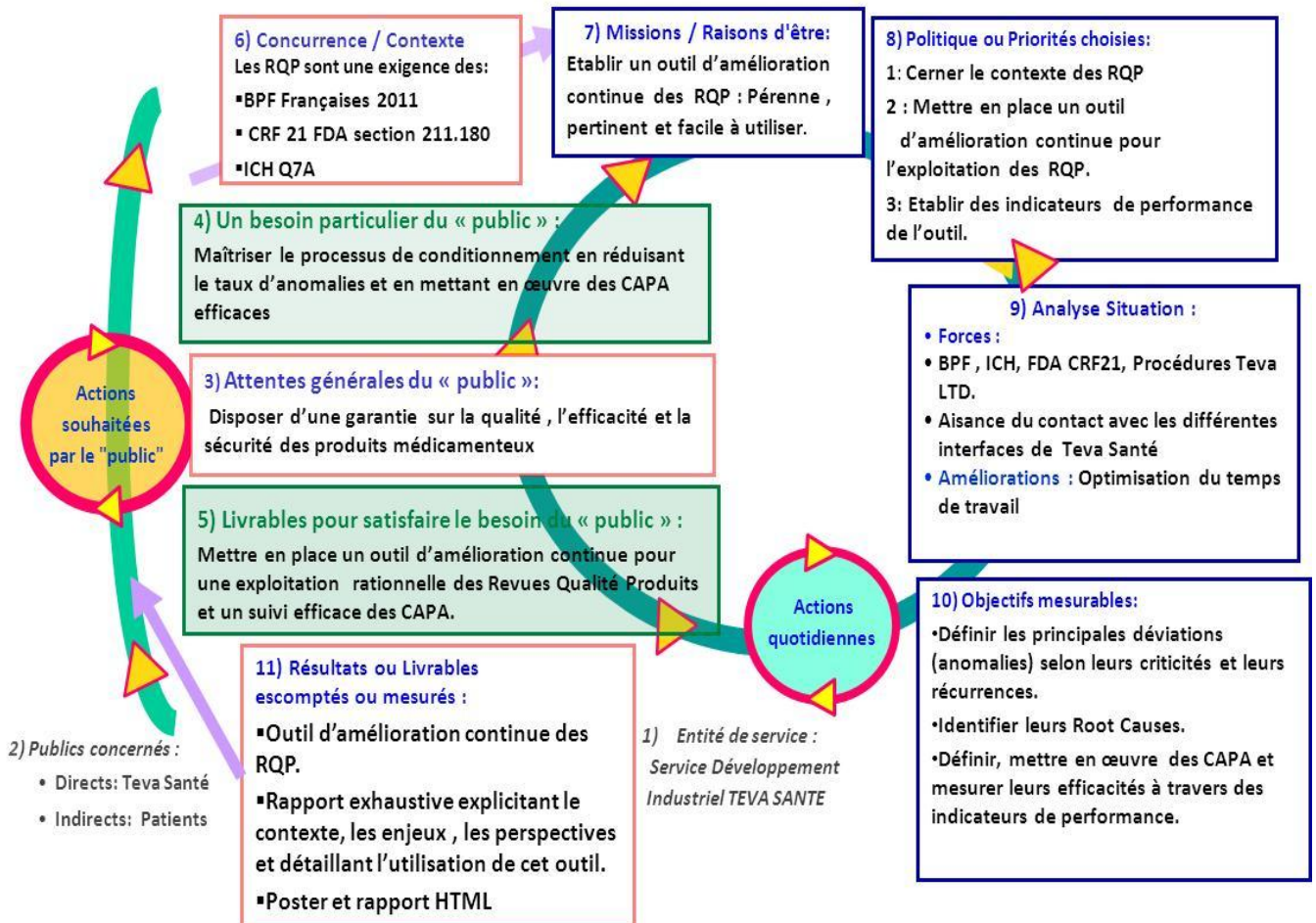


Figure 5: Planification dynamique stratégique [25]

3.5 Analyse de risques

D'apparence simple, la réalisation de l'outil d'exploitation des RQP peut cependant présenter certains points critiques qu'il convient de maîtriser. Dans ce contexte, une analyse de risques a été effectuée. Cette dernière permettra de lister les contraintes éventuelles et de proposer des alternatives, permettant ainsi d'établir une ébauche du cahier des charges de réalisation de l'outil.

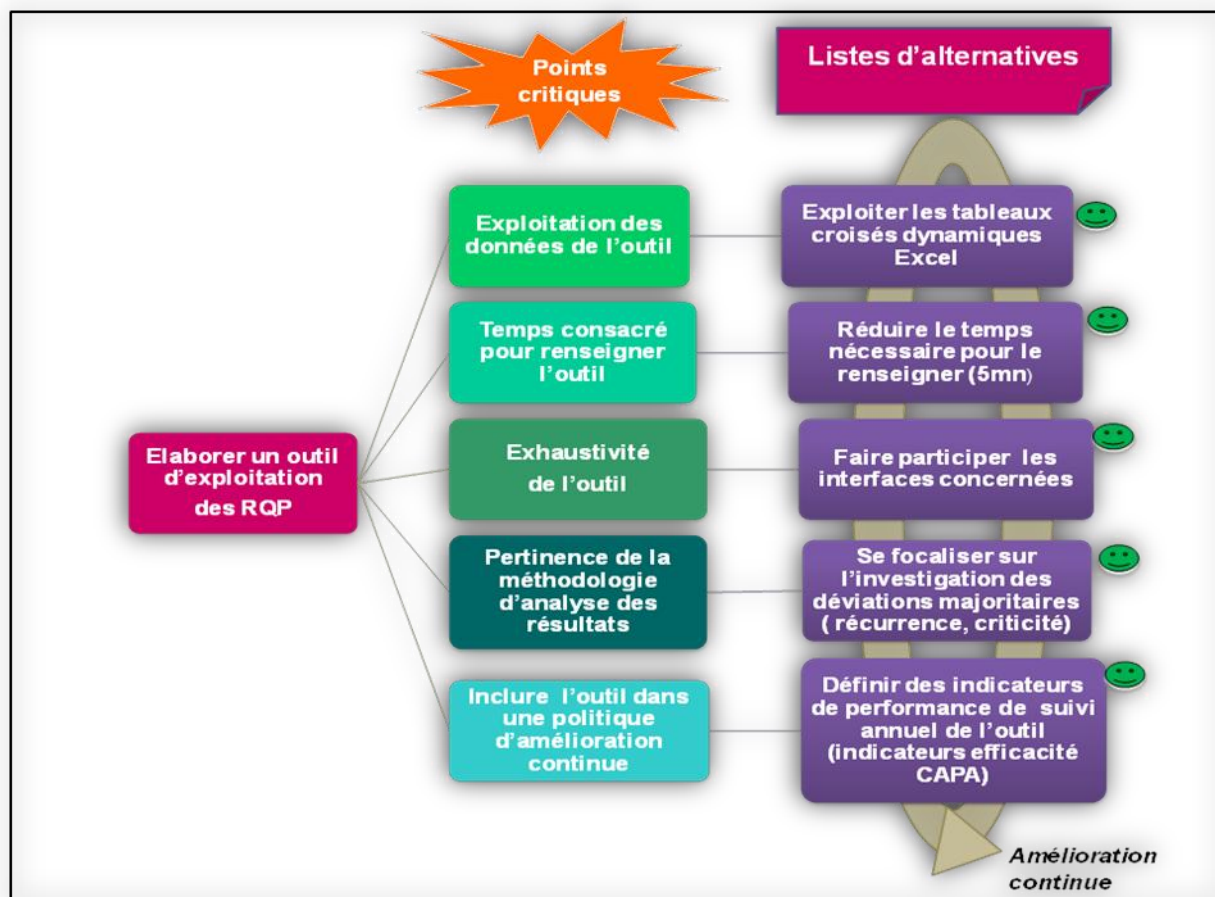


Figure 6 : Analyse de risques

4 Méthodologie de résolution

Afin d'avoir une vision claire de la méthodologie de résolution, il convient tout d'abord de présenter le processus de conditionnement chez Teva santé.

4.1 Processus de conditionnement chez Teva Santé

Le site Teva Santé de sens est spécialisé dans le conditionnement des formes pharmaceutiques sèches : comprimés, gélules et capsules. Le processus de conditionnement chez Teva santé est illustré par la figure 7.

Comme tout processus, le processus de conditionnement du site intègre des éléments d'entrée: les articles de conditionnement (bobines d'aluminium, bobines de films plastiques type PVC « polychlorure de vinyle », étuis, notices, cartons) et les produits vrac. Ces éléments d'entrée sont contrôlés à leur réception et ce n'est qu'une fois leur conformité aux spécifications vérifiée que ces derniers peuvent intégrer le processus de conditionnement. Ce processus se décline en plusieurs phases :

- ✓ Le conditionnement primaire : thermoformage, distribution, scellage.

- ✓ Le conditionnement secondaire : mise en étuis (boîtes), vignelage (disposition des vignettes sur les étuis) et le fardelage : rassemblement des boîtes en fardeaux.

- ✓ Le conditionnement tertiaire : l'encaissage (mise en cartons et étiquetage).

Des contrôles sont réalisés tout au long du processus de conditionnement afin d'évaluer la qualité du produit, sa conformité aux spécifications et pouvoir se prononcer sur sa

libération (acceptabilité). La traçabilité du processus de conditionnement est assurée grâce à des enregistrements permanents sur le dossier de lot du produit médicamenteux réalisé.

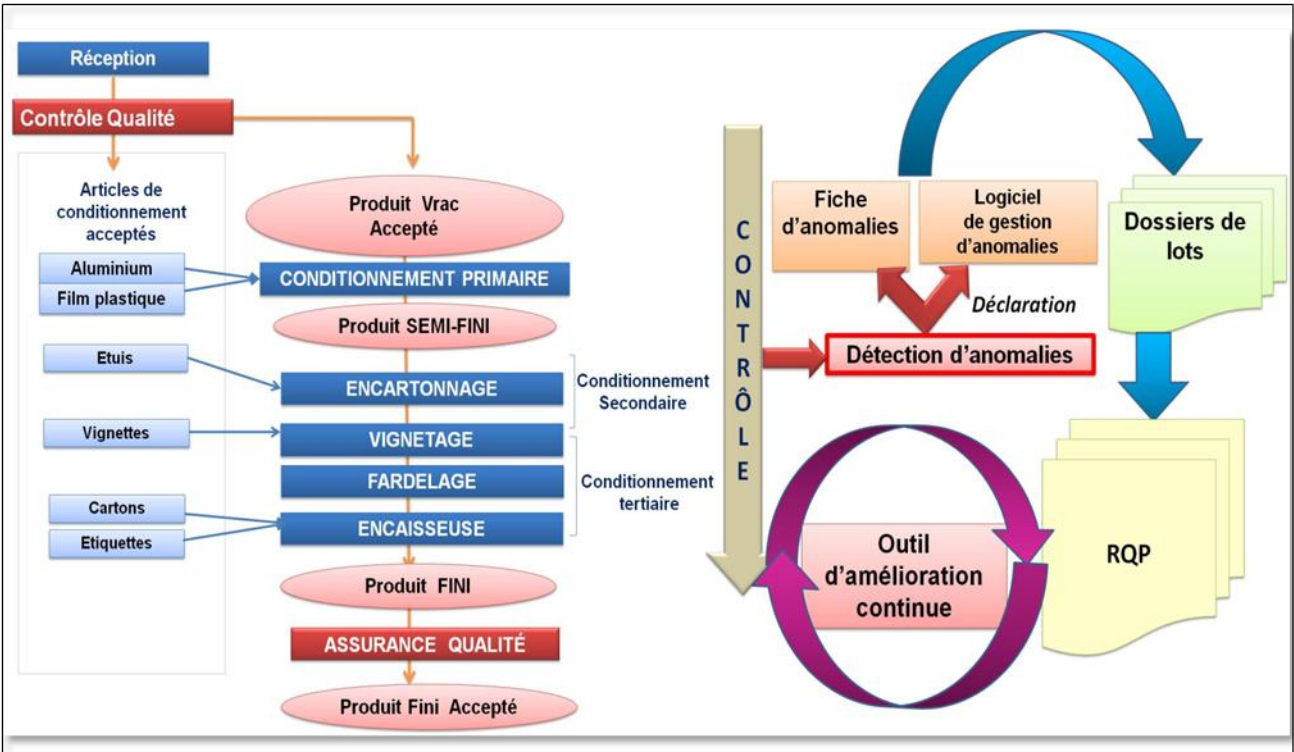


Figure 7: Processus de conditionnement chez Teva [25]

4.2 Méthodologie adoptée

Lors des campagnes de conditionnement, des déviations (anomalies) peuvent survenir de façon plus ou moins récurrente. Après évaluation, certaines anomalies dont la fréquence est inférieure au NQA (niveau de qualité acceptable) sont traitées in-situ et clôturées immédiatement et sont de ce fait renseignées sur une fiche d'anomalie papier. D'autres anomalies, supérieures au NQA, sont déclarées sur le logiciel de gestion des anomalies et doivent être traitées (CAPA) et clôturées dans un délai défini par le service « Assurance Qualité » du site.

Cette démarche vise à mettre en place un outil d'exploitation des déviations rapportées par les RQP et provenant à la fois des fiches d'anomalies et des déclarations sur le logiciel de gestion des anomalies.

Dans un premier temps, cet outil d'exploitation des RQP permettra d'avoir une vision globale sur l'ensemble des déviations du site de conditionnement, leur récurrence, leur criticité, les équipements impliqués et les causes racines qui leur sont assignées (classées selon les 5M).

Dans un second temps cet outil servira à une analyse plus détaillée (spécifique) par produit, par déviation récurrente ou selon les 5M (Matière, Matériel...). Cette étape sera suivie d'une phase d'identification des causes racines et des indicateurs d'occurrence afin de définir des actions correctives et préventives adéquates.

Dans un troisième temps, l'efficacité des CAPA mises en œuvre sera évaluée grâce à des indicateurs de performance qui d'année en année, à travers l'évolution des déviations, renseigneront sur leur état et traduiront ainsi l'efficacité des CAPA entreprises et la nécessité ou non de définir d'autres CAPA.

Au final, cet outil permettra non seulement de maîtriser la qualité du processus de conditionnement mais aussi d'améliorer sa performance.

4.3 Présentation de l'outil d'amélioration de l'exploitation des RQP

L'outil d'exploitation des RQP a pour intérêt d'améliorer le processus d'exploitation des déviations (anomalies) qui interviennent tout au long du processus de conditionnement.

Cet outil d'exploitation se présente sous forme d'un tableau Excel dont les colonnes sont regroupées principalement selon les 5M. Cependant, seuls les critères Matière, Matériel et Mains d'œuvre y seront renseignés. En effet, le retour d'expérience fait prévaloir l'hypothèse d'une influence prononcée des trois critères : **Matière, Matériel et Main d'œuvre**. De plus, les méthodes sont toutes validées et les enregistrements des paramètres critiques du milieu sont constants et surveillés régulièrement. Par conséquent, les paramètres méthode et milieu sont considérés comme maîtrisés et ne seront de ce fait pas renseignés sur le tableau, sauf si une quelconque preuve de variation les concernant est rapportée.

L'outil Excel d'exploitation des RQP se présente sous forme d'onglets et de colonnes comme suit:

- **L'onglet Date** : celui-ci présente le mois d'apparition de la déviation (figure 8).

1		
2		
3		
4	Date	
5	janv.-11	
6	juin-11	
7	nov.-11	
8	août-11	
9	sept.-11	
10	sept.-11	

Figure 8: L'onglet Date de l'outil d'amélioration continue [25]

- **L'onglet Matière:** cette rubrique comprend plusieurs colonnes décrivant pour chaque déviation : le numéro de lot, le code produit (selon la codification de l'entreprise), le nom du produit, ses caractéristiques (Enrobage, sécabilité, géométrie, taille, nombre d'unités par boîte), le nombre de boîtes et d'unités produites par année, les circonstances de découverte (au cours du contrôle ou non), les fournisseurs du vrac et des articles de conditionnement (figure 9).

Ces informations sont d'une grande importance, car elles permettront de mettre en évidence l'influence des caractéristiques des matières ou de leur provenance (fournisseurs) sur la récurrence des déviations. Exemple : l'hypothèse qu'un produit non enrobé et sécable serait d'autant plus poussiéreux et de ce fait responsable de problème de scellage ou d'unités cassées.

Matière																
N° lot	Code produit fini	Code vrac	Nbre de boîtes par année	Nbre de comprimés par année	Produit	Enrobage	Sécabilité	Géométrie	Taille	Nbre d'unités /boite	Découverte en IPC	Déclarée sur logiciel?	Nbre lots /année	Fournisseur Vrac	Fournisseur pvc	Fournisseur ALU
N° X100	XX-YY-C22	XX-YY-CC22	X1	Y1	Produit 1	Non	Oui	rond	Petit	30	Non	Oui	4	Fournisseur V1	Fournisseur P1	Fournisseur Alu1
N° X220	XX-YY-C22	XX-YY-CC22	X2	Y2	Produit 1	Non	Oui	rond	Petit	15	Oui	Oui	4	Fournisseur V1	Fournisseur P1	Fournisseur Alu1

Figure 9: l'onglet Matière de l'outil d'amélioration continue [25]

- **L'onglet Matériel**

Cette partie décrit le type de ligne utilisée pour le conditionnement (figure 10).

Matériel
Equipement
Equipement X1
Equipement X3
Equipement X2
Equipement X3
Equipement X1

Figure 10: l'onglet Matériel de l'outil d'amélioration continue

- **L'onglet Main d'œuvre**

Cette rubrique est d'autant plus importante que celle-ci est désignée comme cause majeure d'une déviation. Elle comprend les noms et les qualifications des personnes affectées au conditionnement (conducteur régleur, conducteur, personnel intérimaires), figure 11. Ceci permettra éventuellement de mettre en évidence un lien de causalité entre les types de déviations et la qualification du personnel et d'évaluer la nécessité ou non d'une formation ciblée du personnel.

Main d'oeuvre			
Nom	Fonction 1	fonction 2	fonction3
P1,P2,P3,P4	X1	Y1	C1
P1,P2,P3,P4	X2	Y2	C2
P5,P6,P7,P8	X3	Y3	C3
P9,P1,P6,P7	X4	Y4	C4

Figure 11 : l'onglet Main d'oeuvre de l'outil d'amélioration continue [25]

▪ **L'onglet Déviations/ Root cause**

Cette partie renseigne sur le type de déviation⁽¹⁾, sa classification selon le NQA, la cause racine (Root cause) qui lui a été assignée et la classification de cette cause selon les 5M (figure12). Elle comprend aussi une colonne supplémentaire permettant ou non d'affirmer que la cause renseignée est réellement la cause racine. Les méthodes de détermination des causes racines sont : la méthode des 5 pourquoi, l'analyse par l'arbre de panne ou Fault Tree analysis [10] et l'analyse des modes de défaillance et de leurs effets L'AMDE [2].

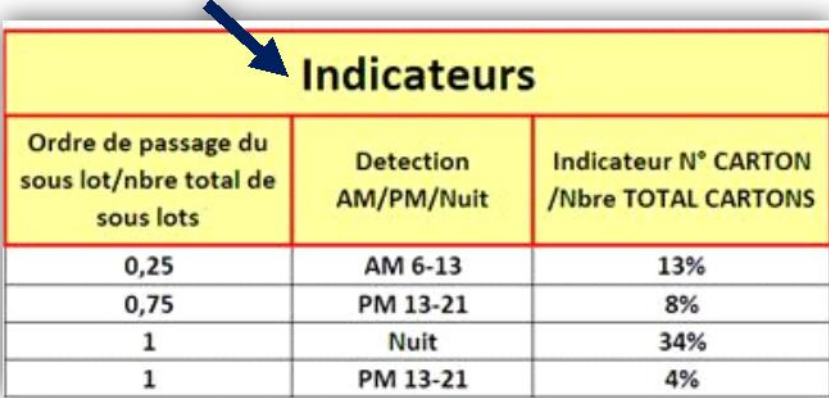
(1) : la procédure Teva Santé liste des déviations avec leurs NQA (niveaux de qualité acceptables) validés. Toute autre déviation ne figurant pas sur cette liste doit être validée au préalable par l'auditeur qualité et par le responsable du service qualité avant introduction dans la liste.

Déviation / Root cause						
Cause selon les 5M	Autre cause Sselon les 5M	Déviation	Classification NQA	Autre déviation	Root cause	Est-ce la Vraie Root cause?
Matériel	NA	Déviation 1	Majeur	NA	Cause A	Oui
Matière	Main d'Oeuvre	Déviation 4	Mineur	NA	Cause B	Oui
Matériel	NA	Déviation 2	Critique	NA	Cause D	Oui

Figure 12 : l'onglet Déviation de l'outil d'amélioration continue [25]

- **Rubrique indicateurs**

Cette rubrique est d'une grande importance. Elle permettra de mettre en évidence d'éventuelles tendances sur le mode d'occurrence des déviations en les définissant sur un axe spatio-temporel (à condition qu'un nombre suffisant de déviations soit étudié), figure 13.



Indicateurs		
Ordre de passage du sous lot/nbre total de sous lots	Detection AM/PM/Nuit	Indicateur N° CARTON /Nbre TOTAL CARTONS
0,25	AM 6-13	13%
0,75	PM 13-21	8%
1	Nuit	34%
1	PM 13-21	4%

Figure 13: l'onglet Indicateurs de l'outil d'amélioration continue [25]

Plusieurs indicateurs ont été établis :

- ❖ **Indicateur sur la période d'apparition :**

Il exprime la période d'apparition de la déviation selon que celle-ci soit apparue :

- Entre 6h du matin et 13h de l'après-midi : **Ante Meridiem** 6-13 (**AM** 6-13).
- Entre 13h et 21h: **post Meridiem** 13-21 (**PM** 13-21).
- Après 21 h : la nuit.

- ❖ **Indicateurs de localisation**

- **L'ordre de passage du sous lot** ⁽²⁾

Il exprime l'ordre de passage du sous-lot au niveau duquel la déviation est apparue par rapport au nombre total de sous-lots conditionnés. Exemple 3/4 soit 75% (le 3^{ème} sous-lot

des 4 sous-lots conditionnés), donc la déviation est apparue au dernier quart du conditionnement (75 %), figure 14.

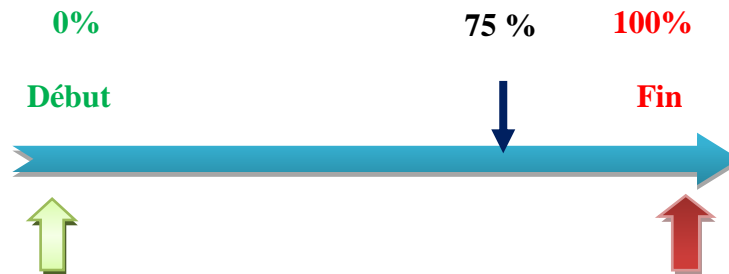


Figure 14: Echelle de l'indicateur de localisation de l'outil d'amélioration continue [25]

(2): Selon les besoins du marché ou des différents clients, un lot peut-être divisé en plusieurs présentations de tailles similaires ou différentes qu'on appellera sous-lots.

▪ **Indicateur passage carton**

Il exprime le numéro de carton correspondant à l'apparition de la déviation par rapport au nombre total de cartons conditionnés.

4.3.1 Optimisation de l'outil

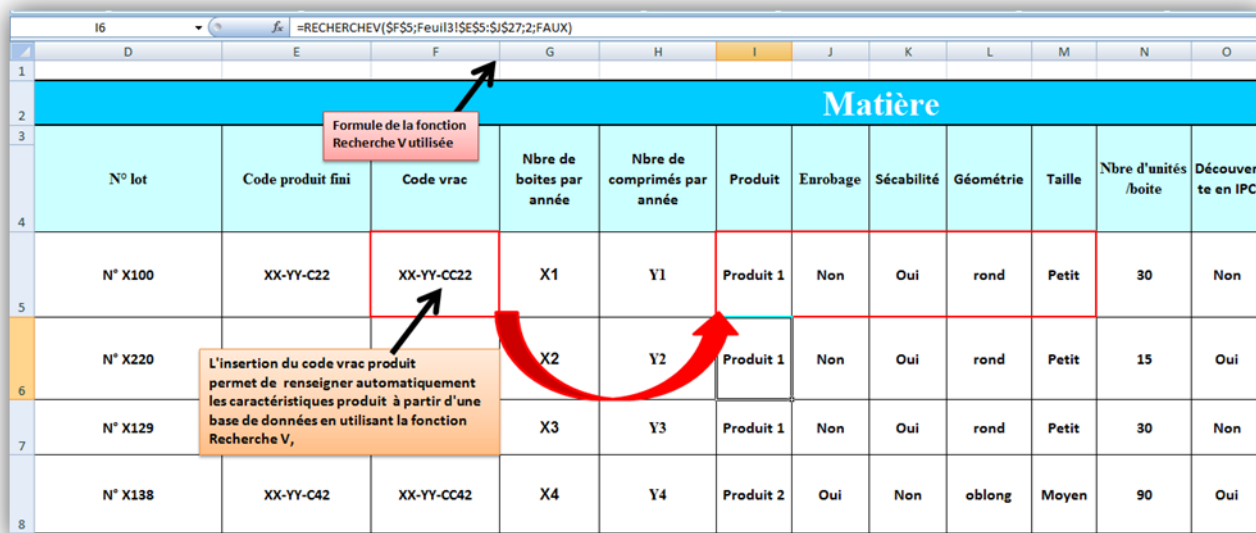
La phase d'optimisation de l'outil a été initiée suite à l'analyse des risques émanant de sa réalisation. En effet, plusieurs axes d'amélioration ont été envisagés dans le but d'en faire un outil exhaustif, pertinent, simple, facile à utiliser et à exploiter et surtout l'inclure dans une politique d'amélioration continue.

4.3.1.1 Optimisation du temps consacré à renseigner l'outil

Pour que l'outil soit adopté par le personnel, celui-ci doit être facile à utiliser et de ce fait, le temps consacré pour le renseigner doit être le plus court possible. Dans ce contexte, les démarches suivantes ont été initiées :

Dans un premier temps, afin de faciliter l'utilisation de l'outil, des bases de données ont été introduites (figure 45, annexe 2), à titre d'exemple : une base de données «Caractéristiques Matières ». Grâce à des fonctions « Excel Recherche V » faisant appel à cette base, dès que le code article est renseigné par l'utilisateur, l'extraction des données matières (enrobage, sociabilité, géométrie, taille...) est faite systématiquement et les caractéristiques du produit sont renseignées automatiquement sur l'outil (figure 15).

Une autre base de données « types de déviations et NQA correspondants (figure 44, annexe 2) a aussi été réalisée afin de renseigner l'onglet déviation selon une procédure validée par Teva Santé. Cette base a été structurée par catégorie d'éléments affectés par la déviation (étuis, blisters, produits). les NQA sont renseignés automatiquement une fois le type de déviation choisi, ce qui permettra un gain de temps considérable à l'utilisateur.



Matière											
N° lot	Code produit fini	Code vrac	Nbre de boîtes par année	Nbre de comprimés par année	Produit	Enrobage	Sécabilité	Géométrie	Taille	Nbre d'unités /boîte	Découverte en IPC
N° X100	XX-YY-C22	XX-YY-CC22	X1	Y1	Produit 1	Non	Oui	rond	Petit	30	Non
N° X220			X2	Y2	Produit 1	Non	Oui	rond	Petit	15	Oui
N° X129			X3	Y3	Produit 1	Non	Oui	rond	Petit	30	Non
N° X138	XX-YY-C42	XX-YY-CC42	X4	Y4	Produit 2	Oui	Non	oblong	Moyen	90	Oui

Figure 15 : Intégration de la fonction Excel Recherche V dans l'outil [25]

De plus, pour les colonnes telles que (date, fournisseurs, Type de déviation, Root cause, équipement...), des listes déroulantes ont été introduites afin de faciliter le mode de renseignement de l'outil (figure16).

Listes déroulantes			Déviations/Root cause						
N° ID	Date	N° lot	Cause selon 5M	Autre cause 5M	Déviation	Classification NQA	Autre déviation	Root cause	Est-ce la Vraie Root cause?
N1	janv.-11	N° X100	Matériel	NA	Déviation 1	Critique	NA	Cause A	Oui
			Matériel	Main d'O	Déviation 1 Déviation 2 Déviation 3 Déviation 4 Déviation 5 Déviation 6 Déviation 7 Déviation 8	Critique	NA	Cause B	Oui

Figure 16: Introduction des listes déroulantes dans l'outil [25]

Ces démarches ont permis un gain de temps considérable pour l'utilisateur, qui met dorénavant entre 3 et 5 mn pour renseigner une déviation sur l'outil, soit un gain de temps de l'ordre de 50% du temps consacré initialement.

4.3.1.2 Optimisation de l'utilisation de l'outil

L'échange avec les interfaces concernées notamment le responsable du conditionnement et le chef d'atelier a permis d'inclure de nouvelles données dans le tableau telles que le mode de détection des déviations et d'éviter d'autres investigations inutiles. Ces échanges ont permis aussi de mieux fixer les objectifs, les attentes ainsi que les résultats escomptés.

Cette démarche a permis d'établir une ébauche de ce que serait le futur mode d'exploitation et de représentation des résultats de l'outil.

4.3.2 Exploitation de l'outil

L'exploitation de l'outil est très importante, car un outil exhaustif est un outil dont l'exploitation est réfléchie et pointue. Afin d'éviter que cet outil ne soit qu'un simple outil générateur vertical des taux et des fréquences, une démarche a été entreprise pour que l'outil soit à même de croiser des données ,directement ou indirectement, liées au processus d'événements déclenchant les déviations et de réaliser une analyse à la fois verticale et transverse des données. Dans ce contexte, des tableaux croisés dynamiques ont été introduits.

Les listes des champs de ces tableaux ont été structurées de telle sorte que les lignes, les colonnes et les filtres puissent délivrer de manière instantanée divers types de présentations selon les résultats finaux escomptés (annexe 1). Les tableaux croisés dynamiques, correspondants à chaque mode d'exploitation, renvoient les données à des tableaux Excel pour tracer les graphiques. Ces tableaux sont actualisés à chaque fois qu'une nouvelle donnée est renseignée sur l'outil (figure17).

Les graphes radar sont ainsi générés et mis à jour automatiquement, ce qui permettra à l'utilisateur d'avoir en un coup d'œil une vision instantanée sur l'état du processus d'investigation.

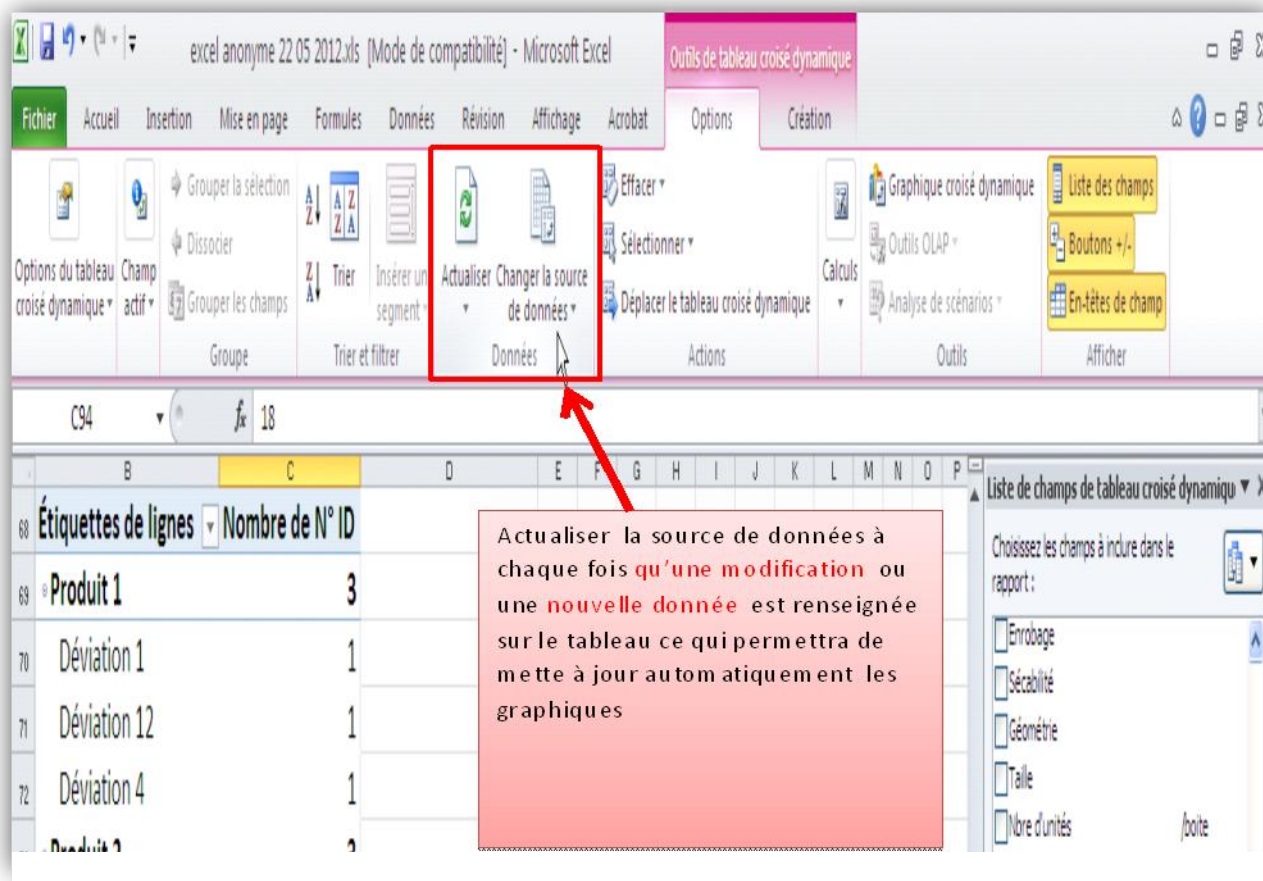


Figure 17: Mode de mise à jour de l'outil [25]

Cet outil offre plusieurs modes d'exploitation des résultats :

✓ **une vision globale des déviations telle que :**

- Les principaux produits concernés par les déviations.
- Les principales déviations recensées sur le site.
- La classification de ces déviations selon le NQA.
- La classification de ces déviations par type d'équipement.
- La ou les principales causes (racines) assignées à ces déviations.
- La classification de ces causes selon les 5M.

Ce mode de présentation permet d'avoir une vision généralisée de l'ensemble des événements et de détecter les événements majeurs qui feront l'objet d'une analyse plus spécifique.

✓ **Une vision spécifique (détaillée)**

▪ **En abordant cette démarche par type de déviation**

Une analyse par type de déviation permet d'affiner la démarche d'investigation en analysant les événements ayant trait à chaque déviation récurrente. Le but étant d'identifier la ou les cause(s) racine(s) de chaque déviation récurrente et d'établir ses indicateurs d'occurrence (ordre passage du sous lot, indicateur passage carton, période d'apparition) afin de définir les actions correctives et préventives adéquates.

▪ **En abordant une démarche selon l'axe déviations-matériel-matières**

Cette analyse permet de mettre en évidence d'éventuelles incompatibilités entre l'équipement utilisé et la qualité des matières reçues (fournisseurs).

▪ **En abordant une démarche type de déviation-caractéristiques produit** (taille, enrobage, forme...) afin d'établir des liens de causalité et mener une investigation approfondie.

Au final, les champs d'exploitation de l'outil sont multiples et varient selon les premières tendances reflétées par les résultats et les exigences de Teva Santé. Ce mode d'analyse spécifique et détaillé permet d'affiner le mode d'exploration en identifiant les causes racines, leurs critères d'occurrence et de définir les actions correctives et/ou préventives CAPA adéquates à chaque situation.

✓ **Plus-value de l'outil**

Dans le cadre d'une analyse spécifique des produits affectés par les déviations, cet outil offre 3 modes d'exploitation des données correspondant à trois visions :

- **Une vision à court terme**

En présentant les déviations de chaque produit par rapport au total des déviations. Cette évaluation permet de traiter les produits dont les déviations sont plus récurrentes par rapport au total de déviations rapportées sur le site et offre donc des solutions à court terme.

- **Une vision à moyen terme**

En représentant les déviations de chaque produit par rapport au nombre d'unités, de ce produit, conditionnées par année (évaluation par rapport à la quantité « volume » annuelle d'unités de chaque produit). Cette évaluation permet d'avoir des valeurs plus réelles et représentatives des déviations par produit et de se focaliser sur les produits ayant le plus de volume et le plus de déviations qui ne ressortent pas systématiquement lors de l'analyse à court terme.

- **Une vision stratégique à long terme**

En intégrant un facteur stratégique «F» spécifique pour chaque produit. Le facteur F représente le volume (quantité) du produit en unités par rapport au volume (quantité) total de conditionnement annuel sur le site, plus la quantité d'un produit conditionné est grande, plus celui-ci occupera une fraction importante du conditionnement global sur le site et plus son facteur F sera grand. Par conséquent, en représentant les facteurs F des produits et les déviations de produits rapportées en unités sur un même graphe, cela permettra d'avoir une vision comparative sur les déviations de chaque produit selon leur contribution volumique (produits représentant les plus grandes parts du conditionnement total) et donc de classer les produits par ordre de priorité d'exploration. Ceci permettra une action plus pertinente et ciblée à long terme.

Pour les 3 modes d'exploitation, les graphiques produits sont représentés en Pareto afin de prioriser les 20% de produits représentant les 80% d'évènements (déviations, volume de production..).

4.3.3 Validation de l'outil

Les divers échanges avec les responsables ont permis d'orienter le mode de présentation de l'outil et son exploitation. Suite à ces échanges, une clé d'identification (numéro d'identification) a été attribuée à chaque déviation renseignée sur l'outil. Cette initiative permettra à long terme, d'utiliser cet outil comme base de données à son tour et de le relier grâce au code produit (spécifique à chaque produit et chaque dosage) à d'autres bases de données, rendant ainsi son utilisation plus étendue et l'introduisant comme un maillon incontournable de la chaîne d'investigation.

D'autre part, la visite du tuteur UTC, Mr Farges, a permis de faire le point sur la méthodologie de réalisation de l'outil et de proposer des moyens de résolution pour affiner cette démarche et atteindre les objectifs fixés.

5 Analyse des données

NOTE : Pour des raisons de **confidentialité** aucun des résultats ou des tendances délivrés dans ce chapitre ne reflète le processus réel d'investigation chez Teva Santé. Ces données et ces résultats sont évoqués à titre d'exemple afin d'expliquer la démarche méthodologique d'une politique d'amélioration continue.

5.1 Analyse des résultats préliminaires

Les résultats fournis par l'outil sont représentés sur la figure 18. L'analyse préliminaire des données révèlent les principales déviations rapportées sur le site, leur classification selon le degré de criticité (mineure, majeure, critique, rédhibitoire) et les équipements les plus concernés par ces déviations. Elle permet aussi d'identifier leurs principales causes et de les classer selon les 5M.

La figure 18 montre que les déviations (12, 2, 23,17, 26) sont les plus récurrentes sur le site. Les équipements X3 et X5 sont identifiés comme les principaux équipements concernés par ces déviations. Cette figure révèle aussi les causes (X, S, C, M, K) comme les principales causes rapportées. Ces causes sont principalement des causes matière ou matériel+ matière selon La classification 5M.

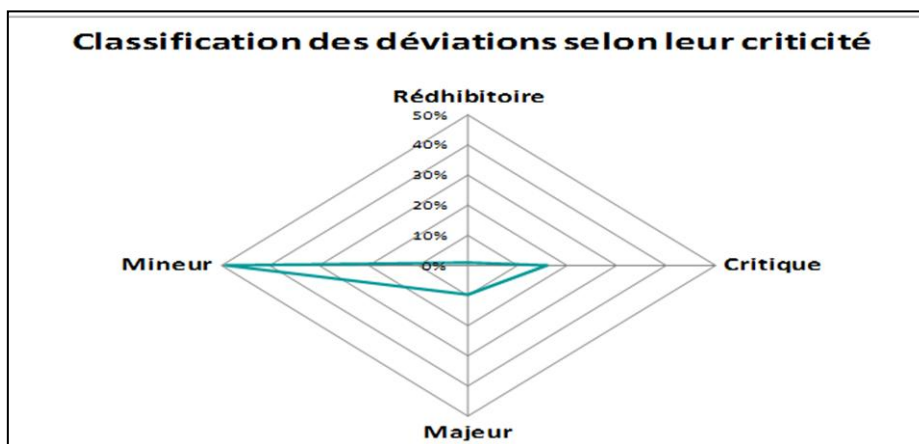
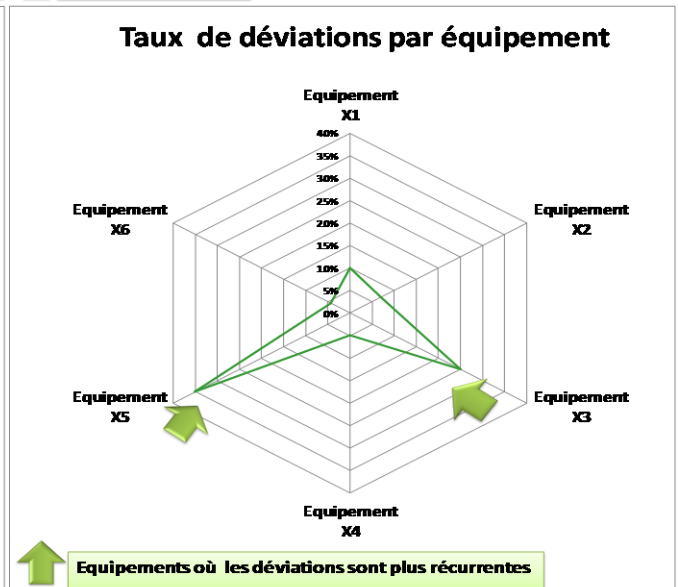
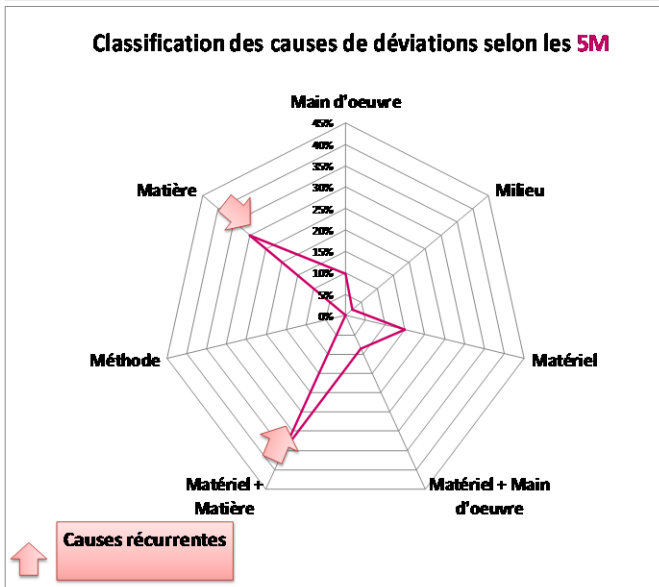
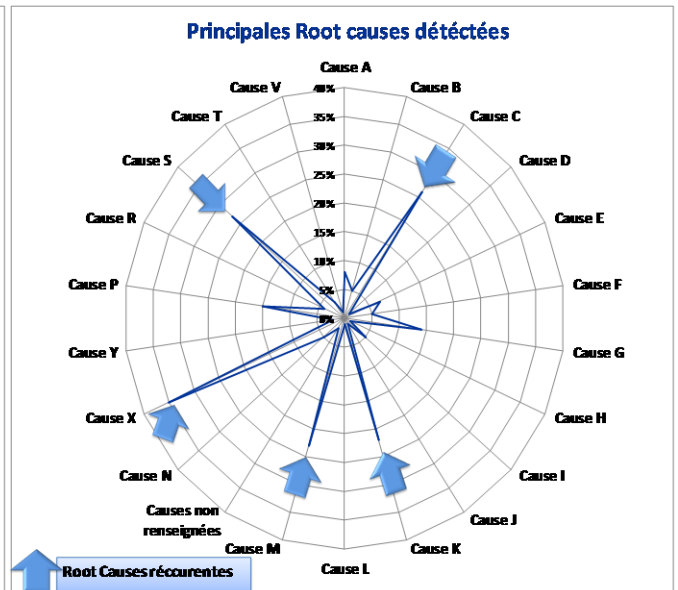
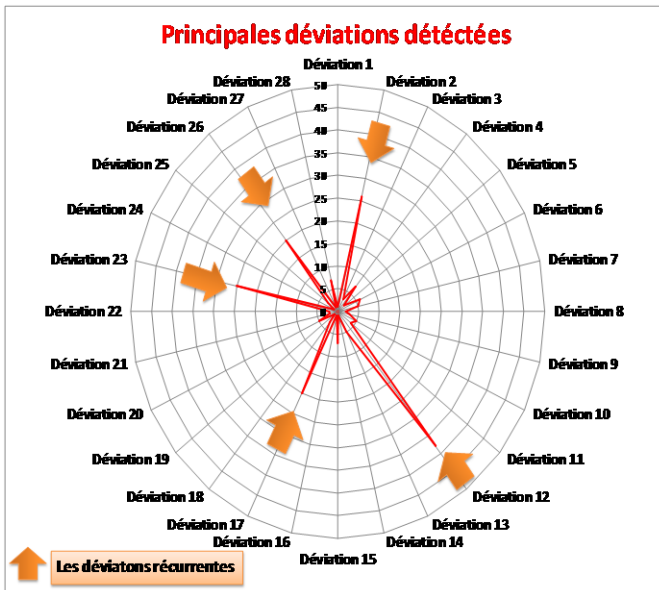


Figure 18 : Résultats préliminaires

Mais que faut-il faire face à de tels résultats préliminaires ?

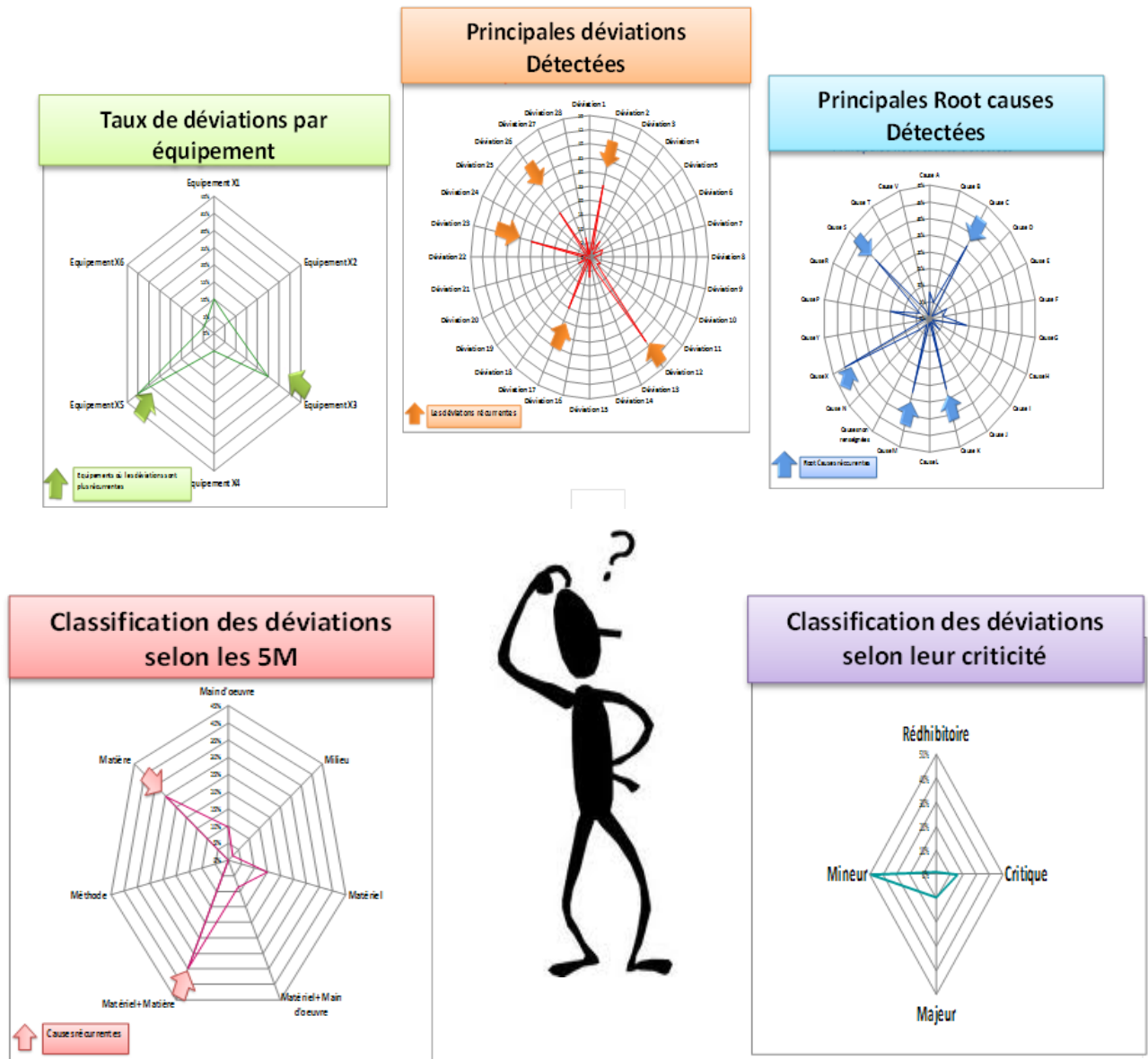


Figure 19: Réflexion face aux résultats préliminaires [25]

5.1.1 Processus décisionnel

L'outil élaboré offre plusieurs opportunités de résolution selon la finalité attendue (exploration par déviation, selon l'axe des 5M, par produit...). Cependant, quel que soit le mode de résolution choisi (figure 20), une seule démarche qualité demeure incontournable, c'est le cycle **PDCA** (**P**lan, **D**o, **C**heck, **A**ct). Grâce à son agencement logique, ce cycle permet d'assurer un processus décisionnel en boucle intégrant une politique d'amélioration continue.

Le processus décisionnel commence par une étape de **check** réalisée grâce à l'outil. Cette étape de contrôle permet de détecter les déviations plus récurrentes (résultats préliminaires obtenus). Dans un second temps, les Root causes (causes racines) de ces déviations ainsi que leurs indicateurs d'occurrence sont identifiés (c'est l'étape **Act**). Une fois les causes bien identifiées, des CAPA sont définies (c'est l'étape **plan**) et mises en œuvre selon une procédure interne (c'est l'étape **Do**). L'efficacité des CAPA est évaluée grâce à des indicateurs de suivi des CAPA qui constituent avec l'outil d'exploitation, un support incontournable dans cette démarche vers la performance (figure 21).

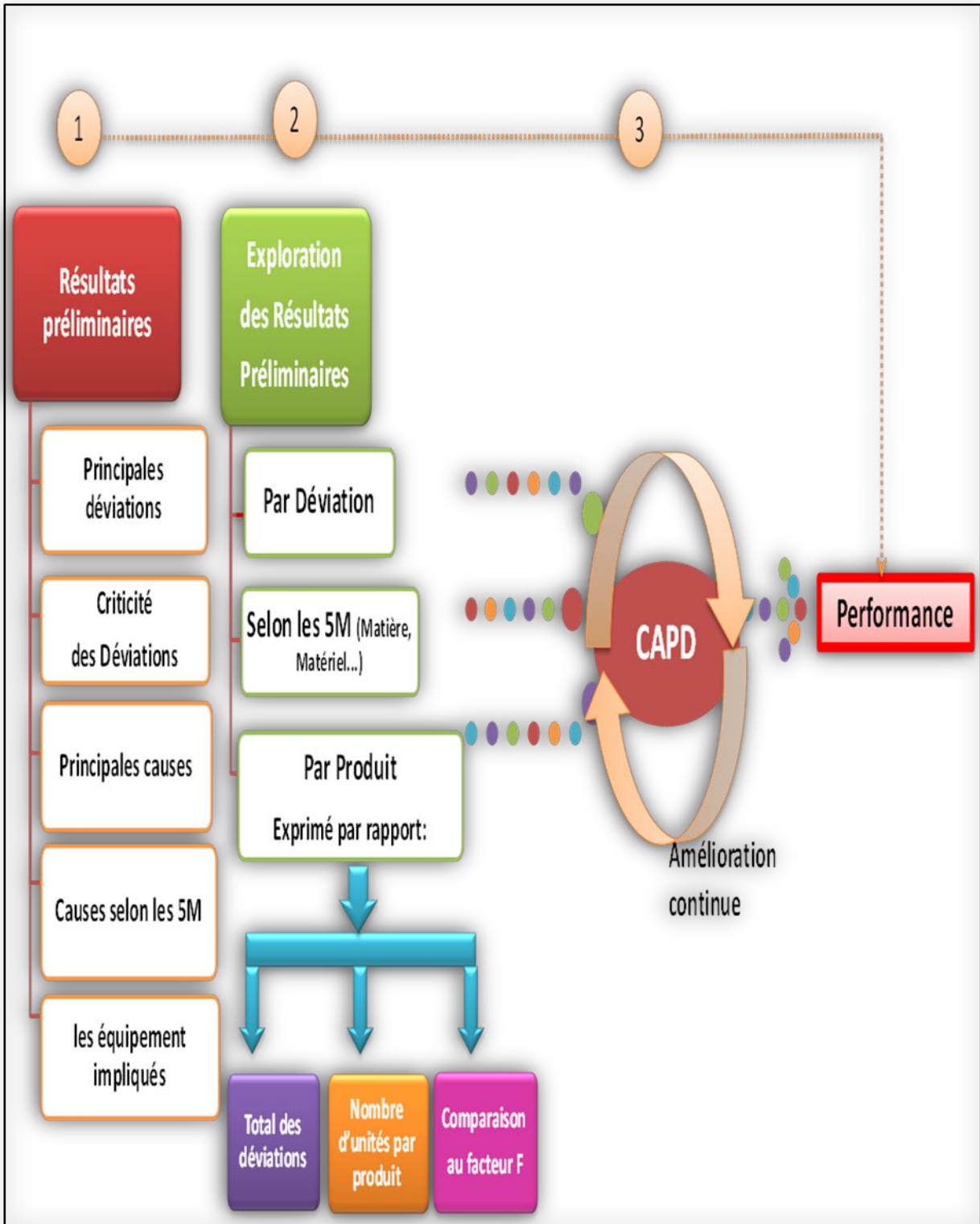


Figure 20: Processus décisionnel face aux résultats [25]

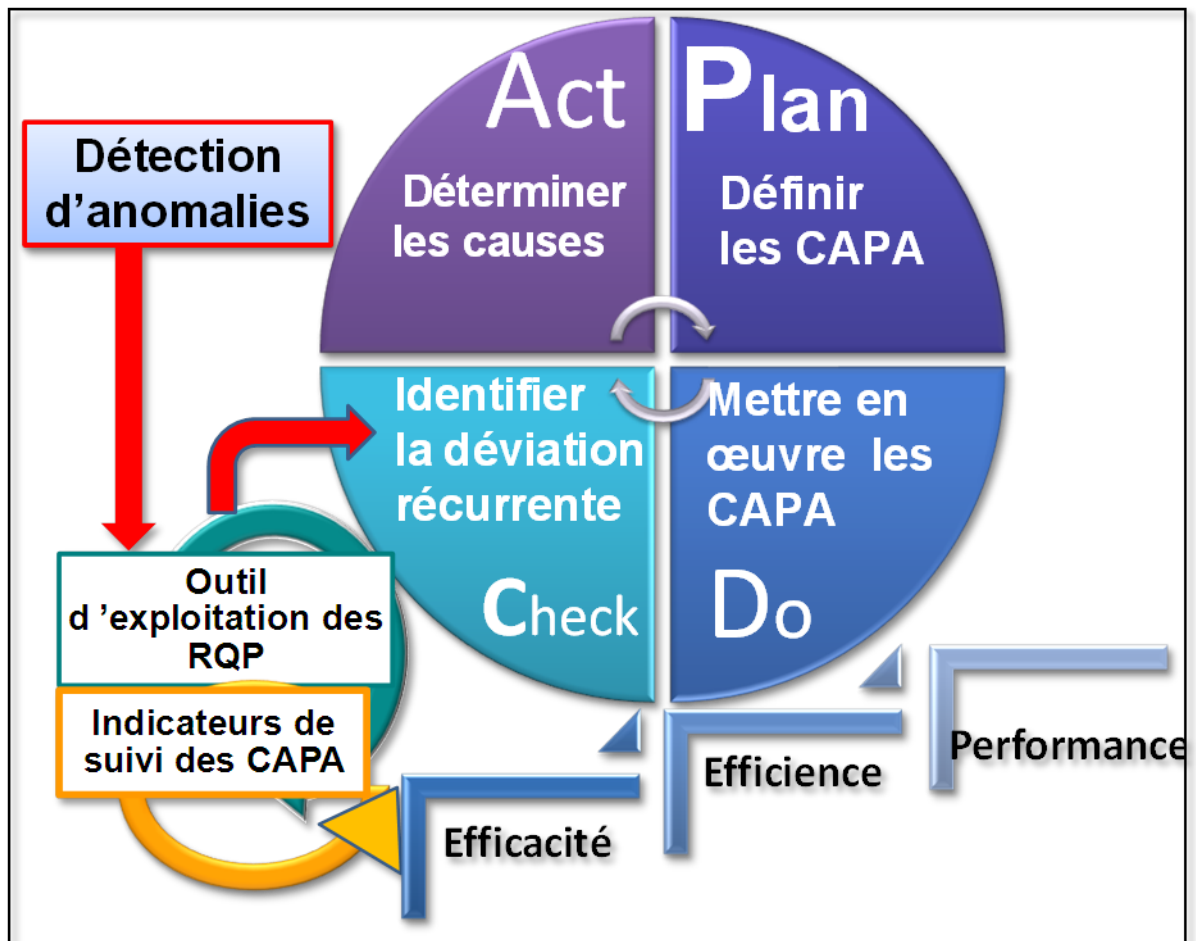


Figure 21: Démarche PDCA [25]

5.2 Analyse spécifique des résultats

5.2.1 Résultats d'exploration par déviation

L'exploration de la déviation N° 12 (figure 22) met en évidence 3 causes principales (causes x, B, D). En utilisant des méthodes telles que l'arbre de défaillance ou les 5 pourquoi, il est possible de remonter à l'origine du problème. Dans le cas de la déviation N° 12, l'origine du problème se révèle double : les fournisseurs (vrac et articles de conditionnement)

et le personnel. Les indicateurs d'occurrence permettent de cibler les équipes devant suivre une formation, par exemple : la déviation N°12 apparaît surtout le matin et le soir et donc le personnel affecté à ces équipes doit suivre la formation adéquate. D'autre part, les indicateurs du passage de sous-lots permettent de localiser l'apparition de la déviation. Dans ce cas, c'est les premiers et les derniers sous-lots qui sont concernés. Une surveillance accrue lors du passage des premiers et derniers sous-lots permettra de renforcer les actions entreprises afin réduire l'occurrence de cette déviation.

Des investigations plus poussées de cette déviation (déviation N°12) peuvent être menées en exploitant les résultats des caractéristiques matières, surtout si la déviation fait intervenir plusieurs produits. Dans le cas de la déviation N°12, ce sont majoritairement des produits de taille petite (figure 23), de forme ronde et non enrobés (figure 24) qui sont incriminés. Cette dernière caractéristique (le non enrobage) peut laisser prévaloir l'hypothèse de l'influence d'un taux d'empoussièrément élevé sur l'occurrence de cette déviation.

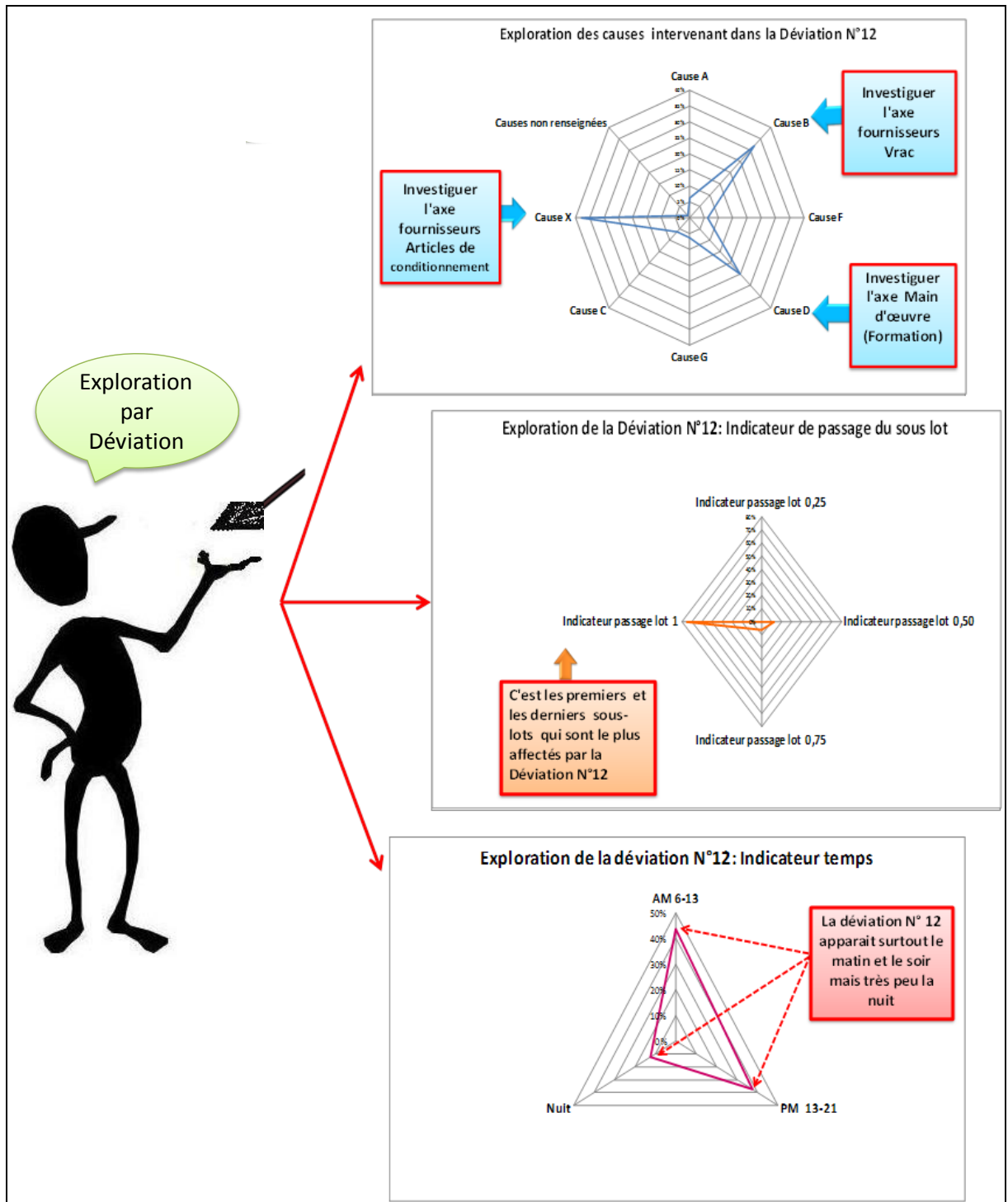


Figure 22: Exploration par déviation [25]

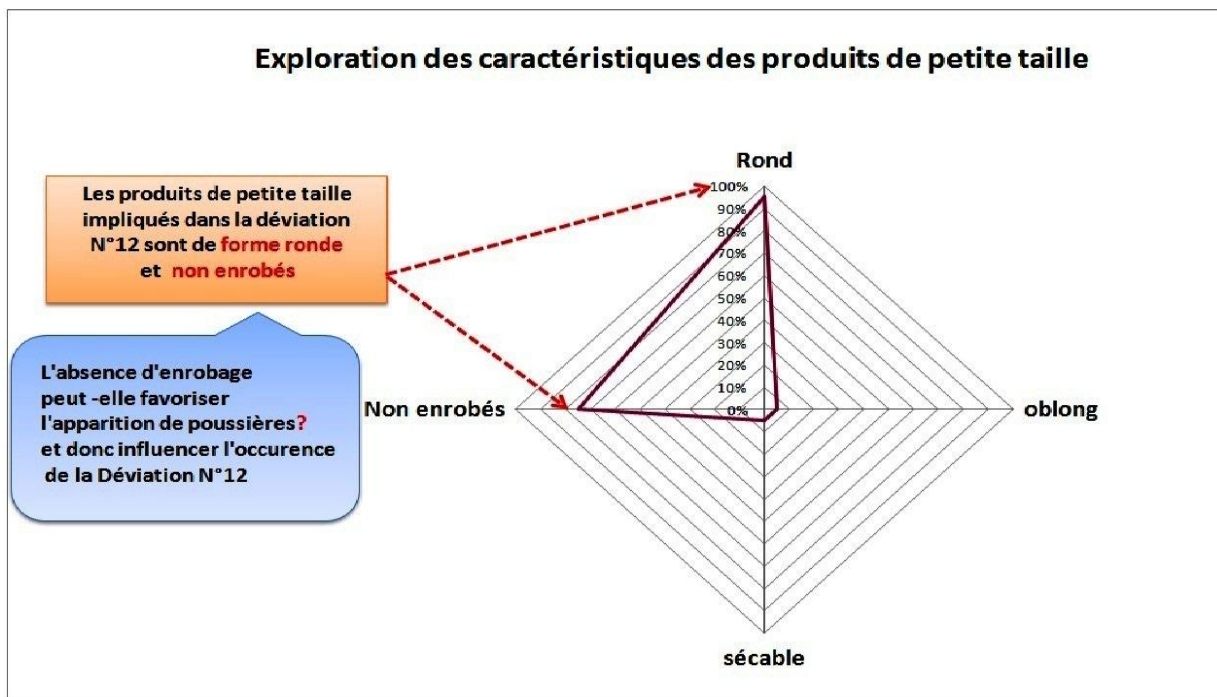


Figure 23: Exploration selon la forme des produits [25]

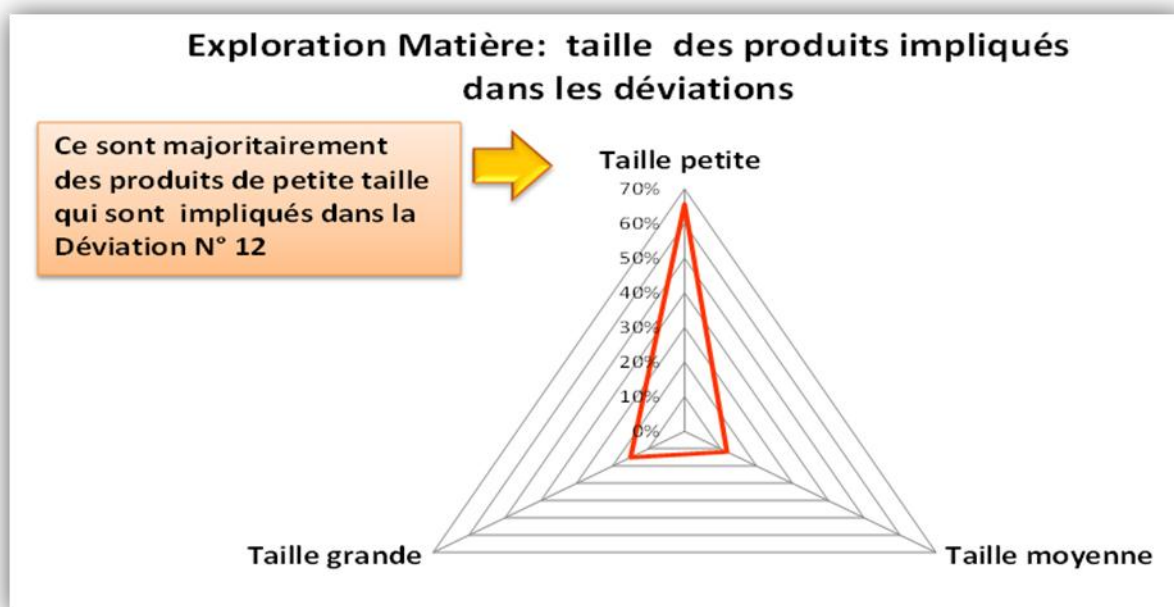


Figure 24 : Exploration selon la taille des produits [25]

5.2.2 Plus-value de l'outil : résultats par produit

Les résultats des déviations par produit sont présentés sous deux formes : l'une rapportée au total des déviations (figure 25), l'autre rapportée aux quantités conditionnées annuellement par produit (figure 26).

Un diagramme Pareto a été réalisé afin de mieux expliciter les résultats. La figure 25, met en évidence les produits responsables de 80% des déviations sur le site. Ce sont les produits (10, 13, 5, 6, 4, 7, 18, 16, 9). Cette présentation offre l'opportunité d'établir une action à court terme en agissant sur les produits exprimant le plus déviations par rapport au total des déviations recensées.

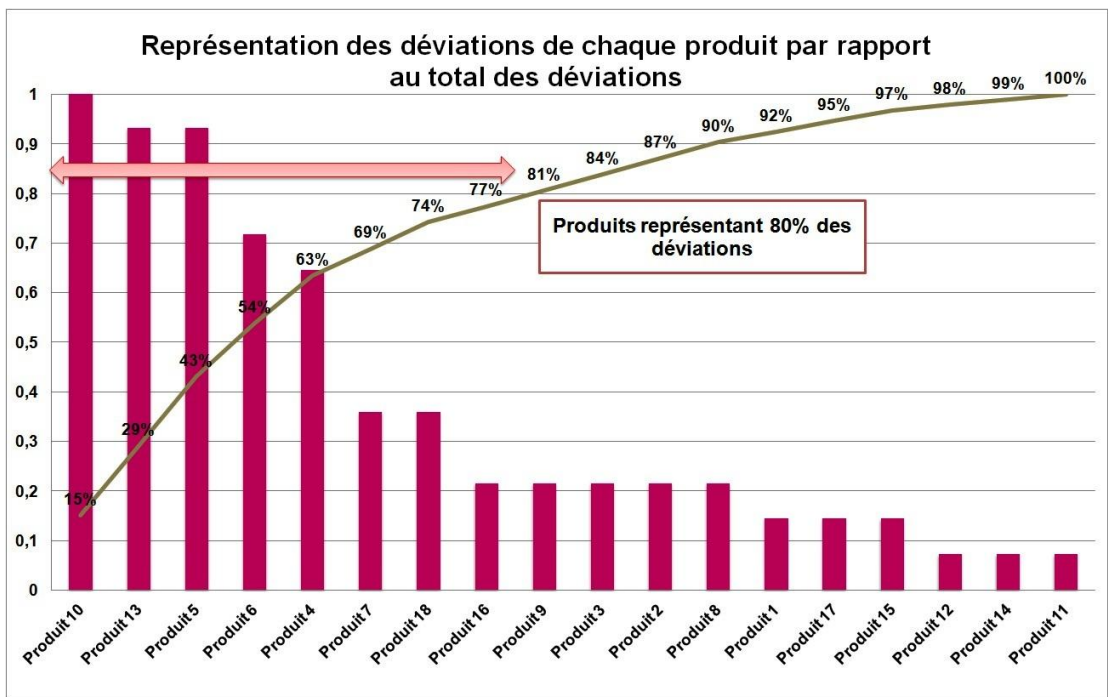


Figure 25: Déviations par produit [25]

D'autre part, en rapportant les valeurs des déviations par produit aux quantités conditionnées annuellement de chaque produit (figure 26), les résultats révèlent que les produit 9, 1, 6, 5, 4, représentent 20% des produits responsables de 80% des déviations sur le site. Ce mode d'analyse délivre des valeurs plus réelles et plus représentatives des déviations par produit et permet ainsi une action à moyens terme.

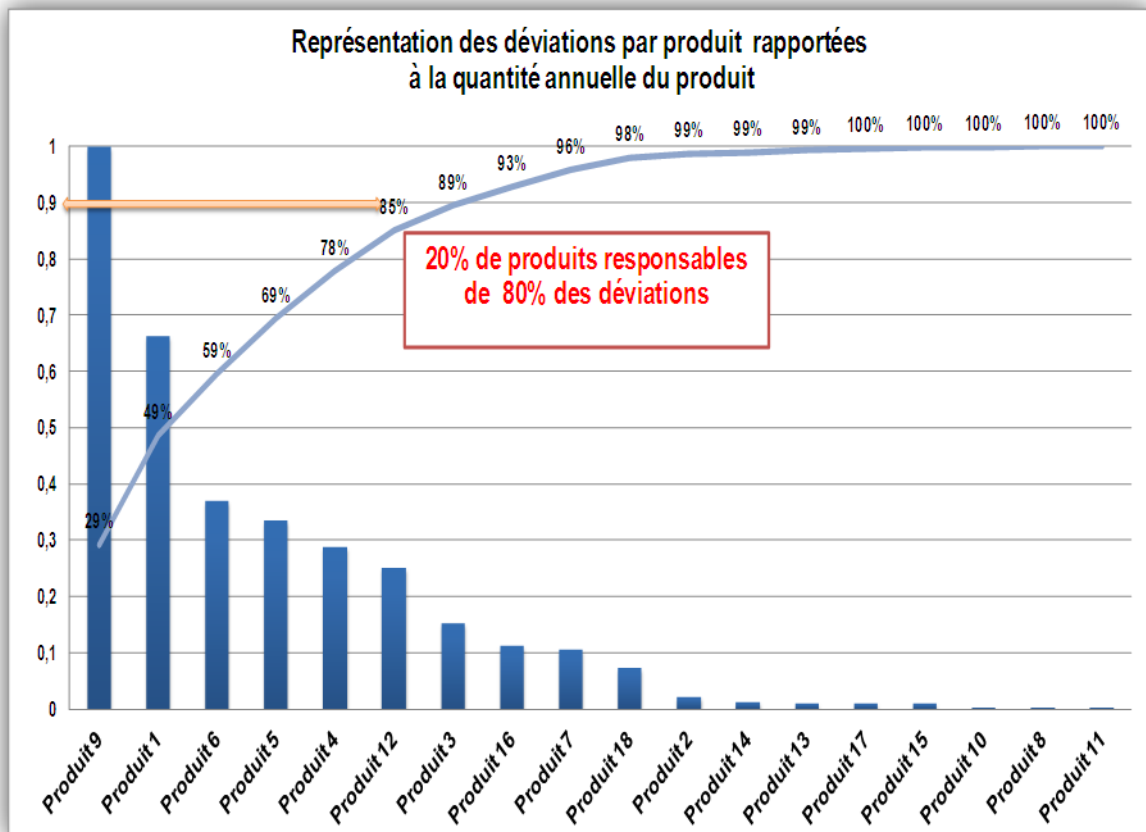


Figure 26: Déviation par produit rapportées aux volumes produits [25]

Enfin, en classant les produits selon leurs facteurs **F** (figure 27), les résultats ont permis d'avoir les 20% de produits représentant 80 % de l'activité du site : ce sont les produits 13, 16 et 8. Malgré que ces produits ne soient pas rapportés par les graphiques précédents, leur importance stratégique est majeure car un taux de déviations élevés sur ces produits pourrait engendrer de grandes pertes.

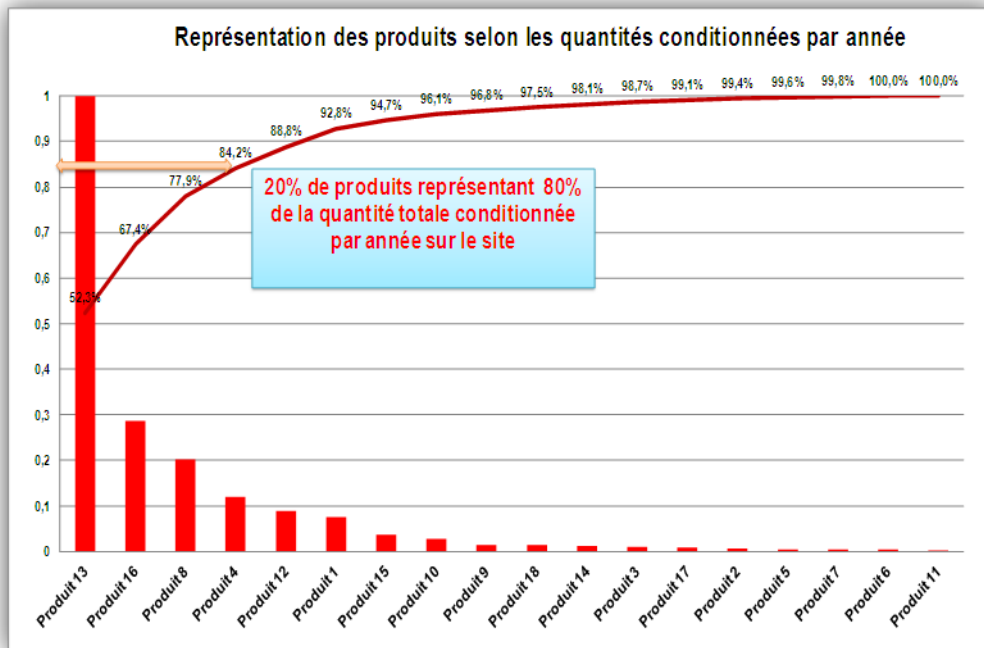


Figure 27:Présentation des produits selon leur facteur F [25]

Pour conclure, les résultats exprimant la comparaison entre les déviations par produit (rapportées aux quantités) et de leurs facteurs F respectifs (représentés par ordre décroissant) permet de classer les produits par ordre de priorité : plus le facteur F et le taux de déviations par unités sont élevés plus le produit est prioritaire. Cette démarche nous permet d'obtenir une liste de produits prioritaires. Par exemple, les produits prioritaires ressortant de l'analyse de cette comparaison (par ordre de priorité décroissant) sont : le produit 16, le produit 4, le produit 12, le produit 1, et le produit 9, (figure 28).

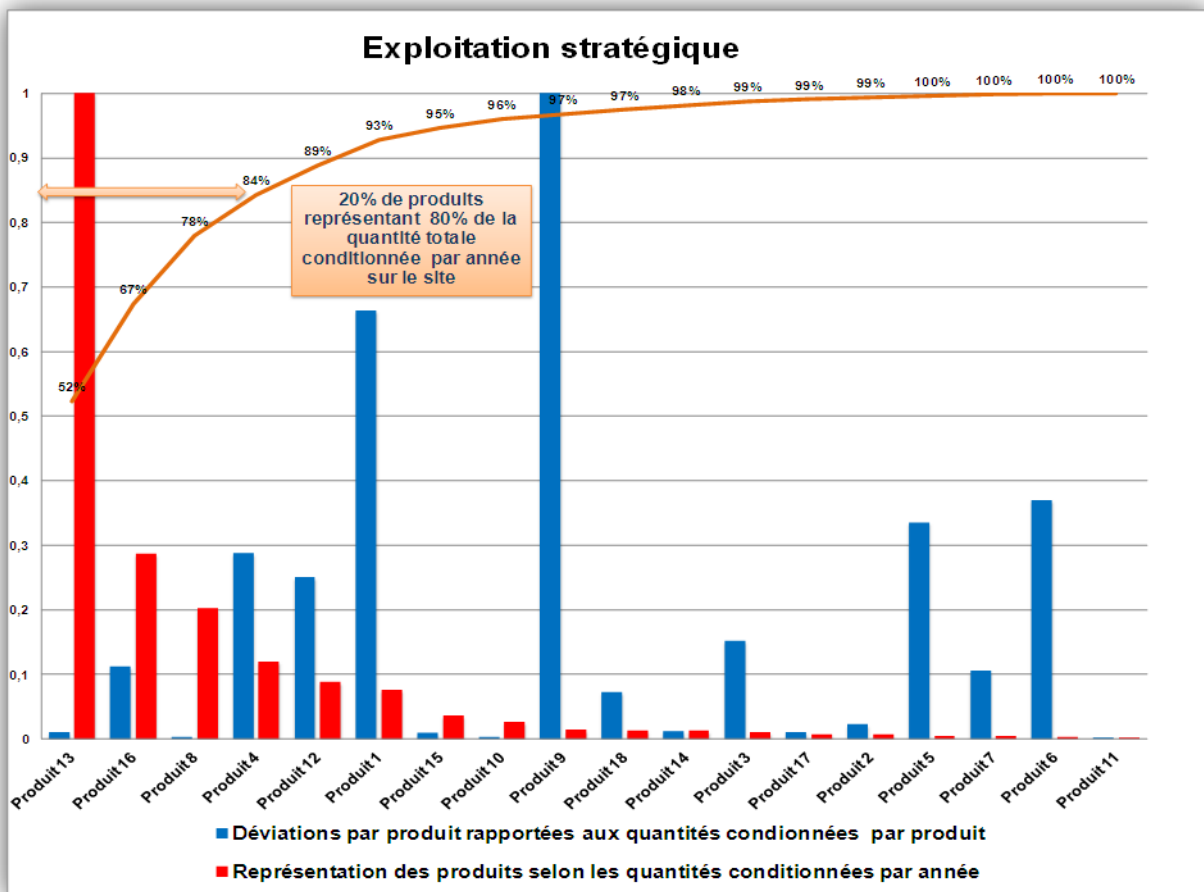


Figure 28: représentation comparative [25]

6 Mise en œuvre des actions correctives et préventives CAPA

« Une cause bien identifiée est une CAPA bien définie, Quant à sa performance, ça dépend des moyens qu'on y met »

La phase de définition des CAPA est le pivot de cette démarche car de la pertinence des moyens déployés pour définir et mettre en œuvre les CAPA dépend la performance des résultats ainsi que l'éventuelle redondance ou non de la déviation.

Le processus de mise en œuvre des CAPA chez Teva Santé est géré par une procédure bien établie. En effet, quel que soit le mode d'investigation choisi, une ou plusieurs causes racines seront identifiées ce qui permettra de définir une ou plusieurs CAPA spécifiques au mode de résolution de ces causes. La mise en œuvre des CAPA est une étape importante obéissant à 3 critères :

- La désignation du Responsable d'action.
- Le respect des délais de clôture.
- L'efficacité des CAPA mises en œuvre

Un suivi des CAPA est réalisé lors des réunions qualité. Une fois la CAPA réalisée, celle-ci est vérifiée par le responsable qualité, qui après évaluation, conclura ou non sur la clôture de la CAPA.

L'exploitation de l'outil à ce jour a permis de définir des CAPA. Par soucis de confidentialité, les CAPA citées sont données à titre d'exemple et ne reflètent en aucun cas les CAPA réellement entreprises.

Dans le cas de la déviation N°12. Les CAPA découlant du processus d'investigation de la déviation N°12 concernent les fournisseurs de vrac et d'articles de conditionnement ainsi que la main d'œuvre :

- ✓ Les fournisseurs : la réévaluation de la qualité des articles de conditionnement : composition, caractéristiques et leur comptabilité avec les équipements et les paramètres de conditionnement.
- ✓ Le personnel : des séances de formation [19] et de sensibilisation vis-à-vis de la déviation concernée (déviation N°12).
- ✓ Les fournisseurs : investigation en collaboration avec le fournisseur du vrac.

7 Amélioration continue

L'amélioration continue est une démarche cruciale. Elle permet d'évaluer la pertinence de l'outil à travers l'état des déviations sur le site et d'identifier des axes d'amélioration.

7.1 Indicateurs de performance

Des indicateurs de performance ont été élaborés afin d'évaluer l'efficacité des CAPA entreprises. Ces indicateurs ne sont autres que le reflet de l'évolution des déviations d'année en année suite aux CAPA entreprises.

Un exemple de ces indicateurs est illustré sur la figure 29. Comme on peut le constater sur cette figure, la déviation 1 régresse d'année en année ce qui prouve l'efficacité de la CAPA entreprise à son égard. Par contre, la déviation 2 régresse puis augmente l'année suivante ce qui nécessite de revoir la CAPA voire d'ajuster ses critères. La déviation 3, croît par contre d'année en année ce qui prouve que la CAPA mise en œuvre est inadaptée et doit être redéfinie, ce qui nécessite la revue du processus d'investigation dans ce cas.

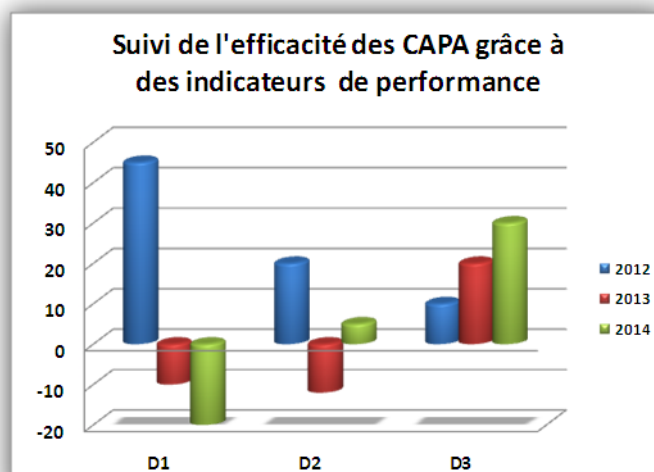


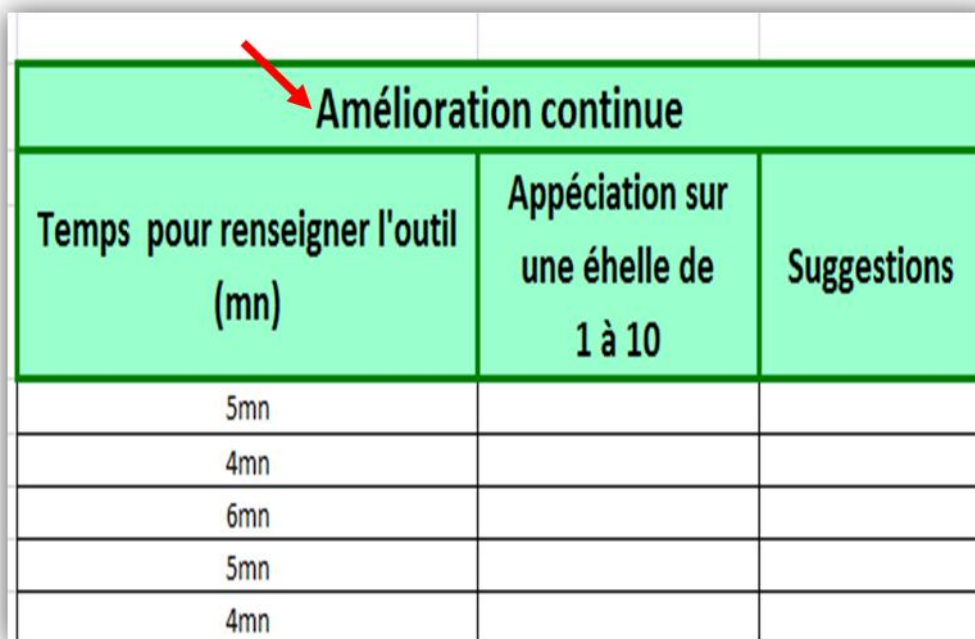
Figure 29: Indicateurs de performance de l'outil [25]

7.2 Onglet d'amélioration continue

Cette partie d'amélioration continue offre à l'utilisateur la possibilité de :

- Renseigner le temps consacré à l'utilisation de l'outil et permettra d'évaluer le temps moyen qui lui est consacré et de conclure ou non sur les améliorations à prévoir.
- Evaluer sur une échelle de 1 à 10 l'efficacité du mode d'exploitation ou la structure de l'outil et de proposer ainsi des axes d'amélioration afin de l'adapter aux exigences et aux besoins des interfaces concernées.

Ces démarches d'amélioration contribuent à la pérennité de l'outil en améliorant son efficacité et son efficience vis à vis des résultats escomptés.



Amélioration continue		
Temps pour renseigner l'outil (mn)	Appréciation sur une échelle de 1 à 10	Suggestions
5mn		
4mn		
6mn		
5mn		
4mn		

Figure 30 : Onglet amélioration continue de l'outil [25]

8 Conclusion et perspectives

La réalisation de l'outil d'exploitation des RQP a permis de visualiser les tendances sur l'ensemble des produits conditionnés, de mettre en évidence les dérives les plus récurrentes et d'identifier les axes d'amélioration du processus de conditionnement, en passant d'un mode de raisonnement par produit à un mode de raisonnement global, multi produits.

De plus, le mode de conception de l'outil a permis de faire ressortir les priorités en terme de processus de conditionnement et de mieux affecter les efforts d'amélioration.

Cette démarche a permis de revaloriser les revues qualité produits en transformant une obligation réglementaire en une opportunité d'amélioration de la performance du processus de conditionnement, suscitant ainsi l'intérêt du service de conditionnement et sa collaboration active dans l'élaboration, l'analyse et le suivi des RQP.

L'outil sera prochainement relié à d'autres bases de données afin d'améliorer le processus d'investigation sur le site.

Références bibliographiques

- 1 NF EN ISO 9000 Décembre 2009. « Systèmes de management de la qualité Principes essentiels et vocabulaire ».
- 2 NF EN 60812 Août 2006. « Techniques d'analyses de la fiabilité du système - Procédure d'analyse des modes de défaillance et de leurs effets (AMDE) ».
- 3 ISO 9004 Décembre 2009. « Gestion des performances durables d'un organisme, Approche de management par la qualité ».
- 4 Deviation Investigation Principles- Level II, procédure Corporate Standard (1211), Teva LTD, consulté en mars 2012.
- 5 NF EN ISO 19011 Janvier 2012. « Lignes directrices pour l'audit des systèmes de management ».
- 6 The Common Technical Document. International Conference on Harmonisation M4, 2004, www.ich.org, consulté en mars 2012.
- 7 Gestion des anomalies et Maîtrise du produit non conforme, procédure Assurance Qualité-Organisation Teva Santé 2011, consulté en mars 2012.
- 8 NF EN ISO/CEI 17030 Août 2009. « Évaluation de la conformité Exigences générales pour les marques de conformité par tierce partie ».
- 9 ISO 10015: 1999. « Management de la qualité — Lignes directrices pour la formation ».
- 10 NF EN 61025 Octobre 2007. « Analyse par arbre de panne (AAP) ».
- 11 Good Manufacturing Practice-Guide for Active Pharmaceutical Ingredients. International Conference on Harmonisation Q9 2005 ; www.ich.org, consulté en mars 2012.
- 12 FD ISO 10005 Septembre 2005. « Systèmes de management de la qualité Lignes directrices pour les plans qualité ».
- 13 Code de la santé publique Article L5111-1 du 27 février 2007, Legifrance, <http://www.legifrance.gouv.fr>, consulté en mars 2012.
- 14 ISO 3951-1: 2005. « Sampling procedures for inspection by variables - Part 1 : specification for single sampling plans indexed by acceptance quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection for a single quality characteristic and a single AQL ».
- 15 Niveau de Qualité Acceptable. Food and agriculture organization of the united nation. CODEX STAN 233, <http://www.fao.org/>, consulté en avril 2012.
- 16 NF ISO 11462-2 Novembre 2010. « Lignes directrices pour la mise en oeuvre de la maîtrise statistique des processus (MSP) - Partie 2 : catalogue d'outils et de techniques».

- 17 NF EN ISO 9001 Novembre 2008. « Systèmes de management de la qualité-Exigences.
- 18 Guidance notes on product quality review 2008, Health Sciences Authority, www.hsa.gov.sg, consulté en mars 2012.
- 19 Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments à usage humain, bulletin officiel No 2011/8 bis Fascicule spécial, ANSM 2011, www.ansm.fr, consulté en février 2012.
- 20 Revue Qualité Produit, procédure Assurance qualité Teva Santé 2011, consulté en mars 2012.
- 21 Good Manufacturing Practice, Guide for Active Pharmaceutical Ingredients, International Conference on Harmonisation Q7A 2011 ; www.ich.org, consulté en Mars 2012.
- 22 Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use -Part I-Chapter 1- Quality Management, Eudralex 2011, <http://ec.europa.eu>, consulté en mars 2011.
- 23 CFR - Code of Federal Regulations Title 21. US food and drug administration, <http://www.accessdata.fda.gov>, consulté en mars 2012.
- 24 Site Master file, Teva Santé 2011, consulté en mars 2012.
- 25 Amélioration du processus d'exploitation des Revues Qualité Produits SAIGHI Hanane. Stage professionnel de fin d'études, MASTER Management de la Qualité (MQ-M2), UTC. 2011-2012. <http://www.utc.fr/master-qualite>, puis "Travaux" "Qualité-Management", réf n°239.
- 26 ISO 7870-1 Partie 1 Avril 2008. « Cartes de contrôle - Partie 1 : lignes directrices générales (2ème tirage - 2010-08-01) ».
- 27 NF ISO 22514-1 Décembre 2009. « Méthodes statistiques dans la gestion de processus- Aptitude et performance - Partie 1 : principes et concepts généraux».

Annexe1

Étiquettes de lignes	Nombre de Produit
Déviatiion 1	1
Déviatiion 12	2
Déviatiion 13	2
Déviatiion 14	1
Déviatiion 15	1
Déviatiion 16	1
Déviatiion 17	1
Déviatiion 18	1
Déviatiion 2	2
Déviatiion 4	3
Déviatiion 5	1
Déviatiion 6	1
Déviatiion 7	1
(vide)	
Total général	18

Figure 31: Tableaux croisés dynamiques pour analyser les déviations [25]

Étiquettes de lignes	Nombre de Produit
Cause A	1
Cause B	2
Cause C	7
Cause D	1
Cause E	3
Cause F	2
Cause G	1
Cause H	1
(vide)	
Total général	18

Figure 32: Tableaux croisés dynamiques pour analyser les causes des déviations [25]

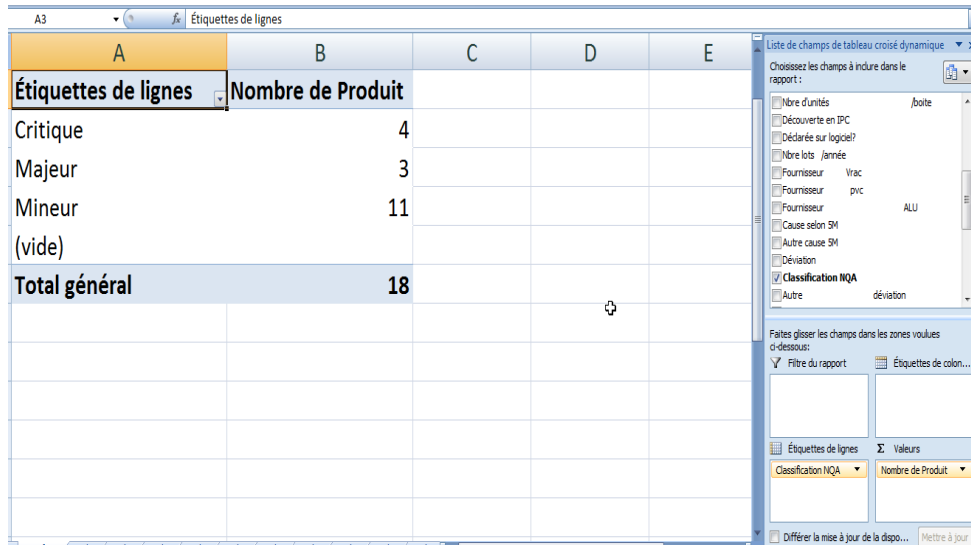


Figure 33: Tableaux croisés dynamiques pour analyser les déviations selon les NQA [25]

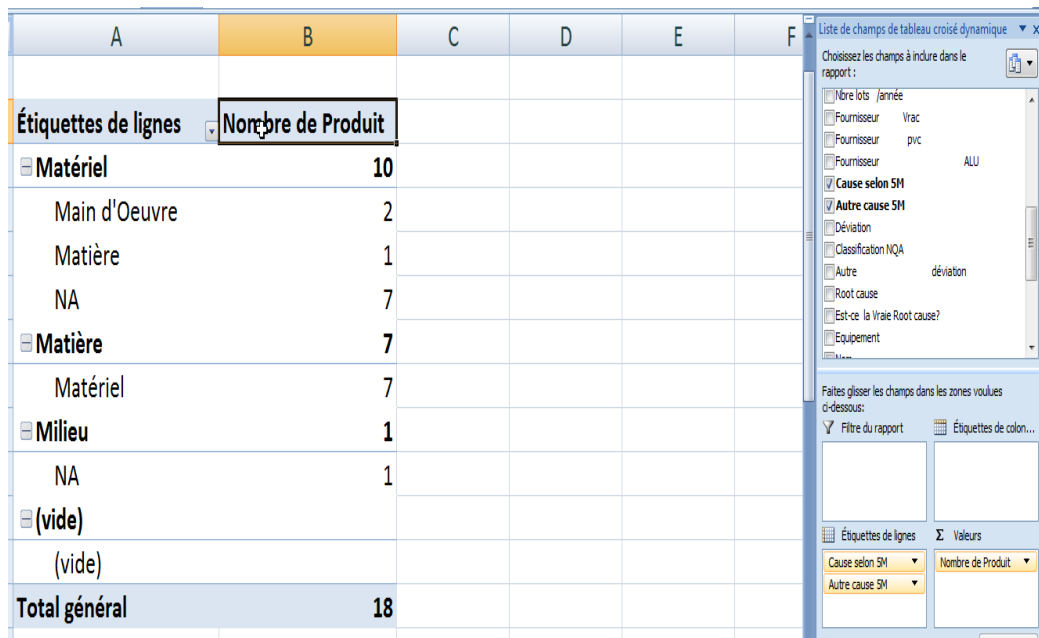


Figure 34: Tableaux croisés dynamiques pour analyser les causes des déviations selon les 5 M [25]

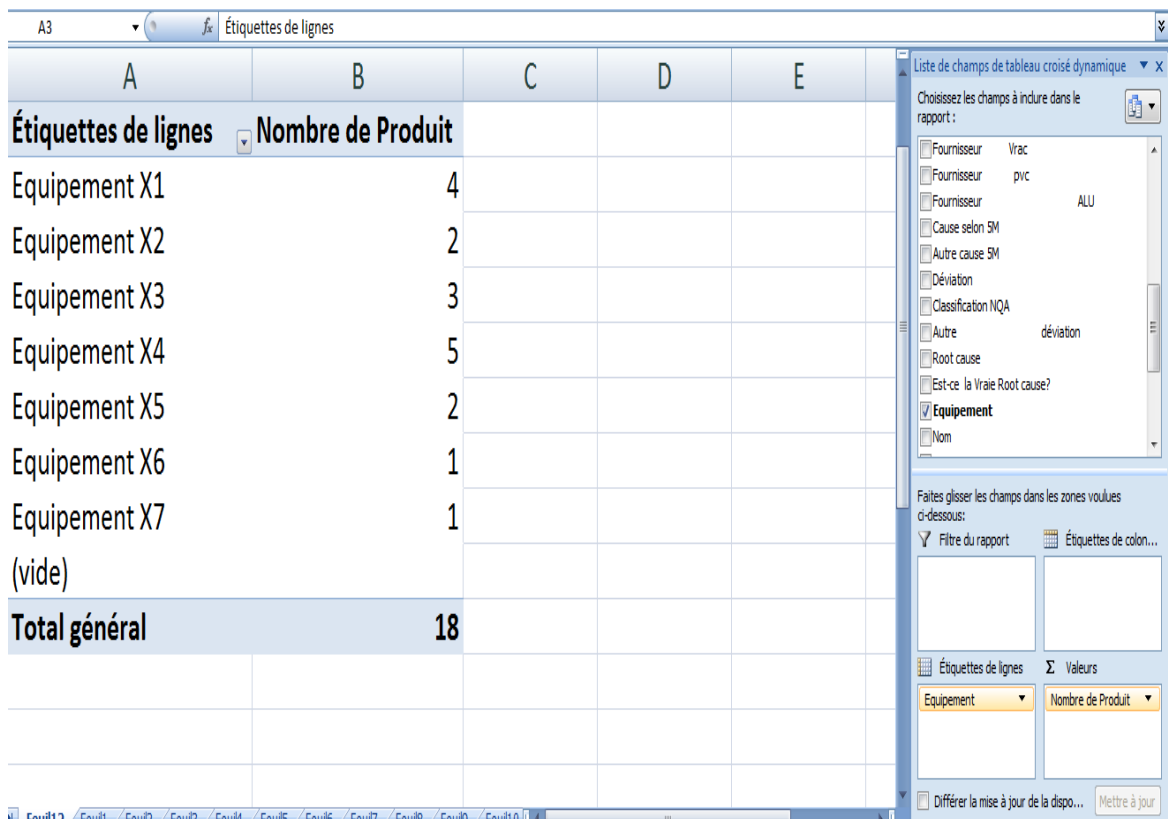


Figure 35: Tableaux croisés dynamiques pour analyser les déviations selon les équipements

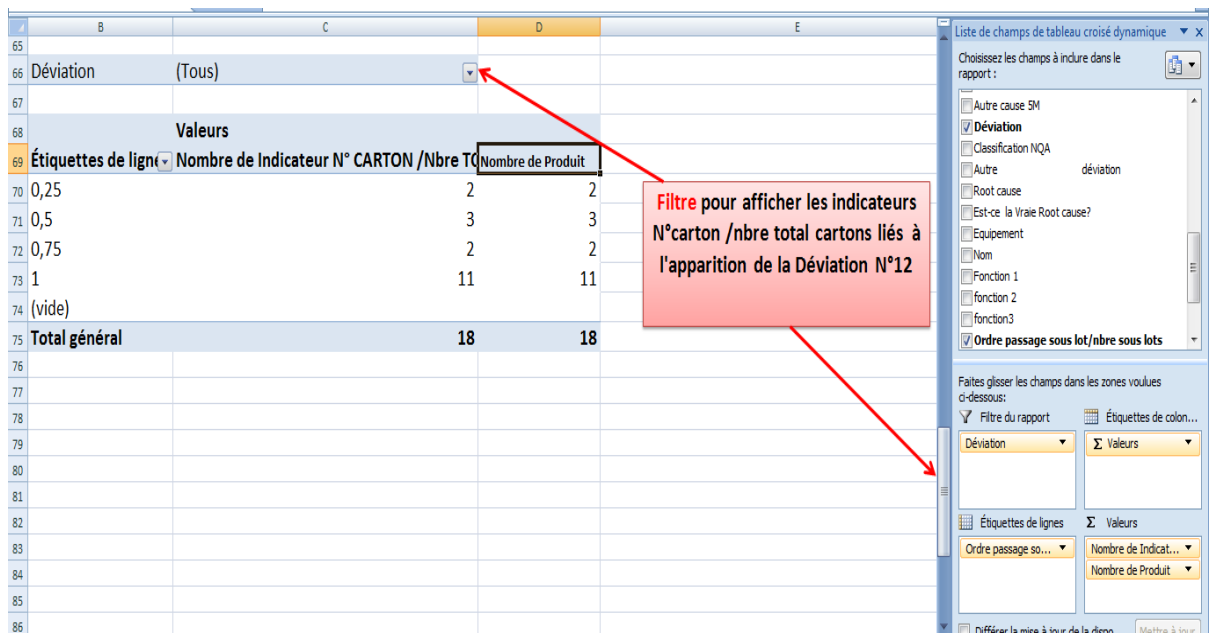


Figure 36: Tableaux croisés dynamiques pour analyser l'indicateur carton par type de déviation

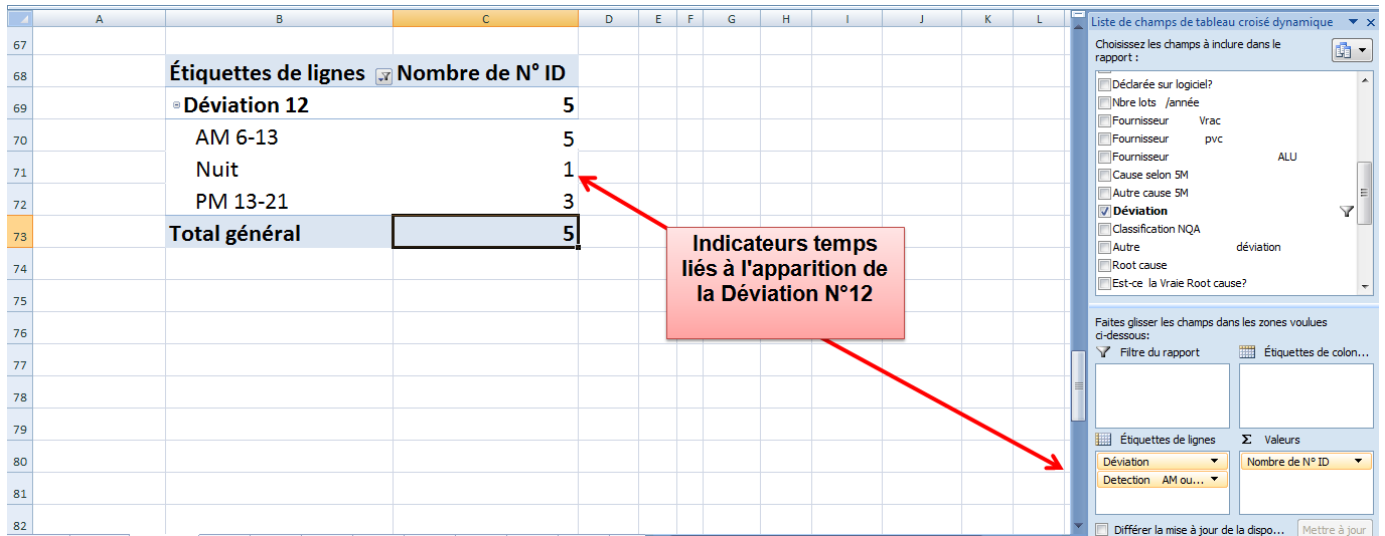


Figure 37: Tableaux croisés dynamiques pour analyser l'indicateur temps par type de déviation [25]

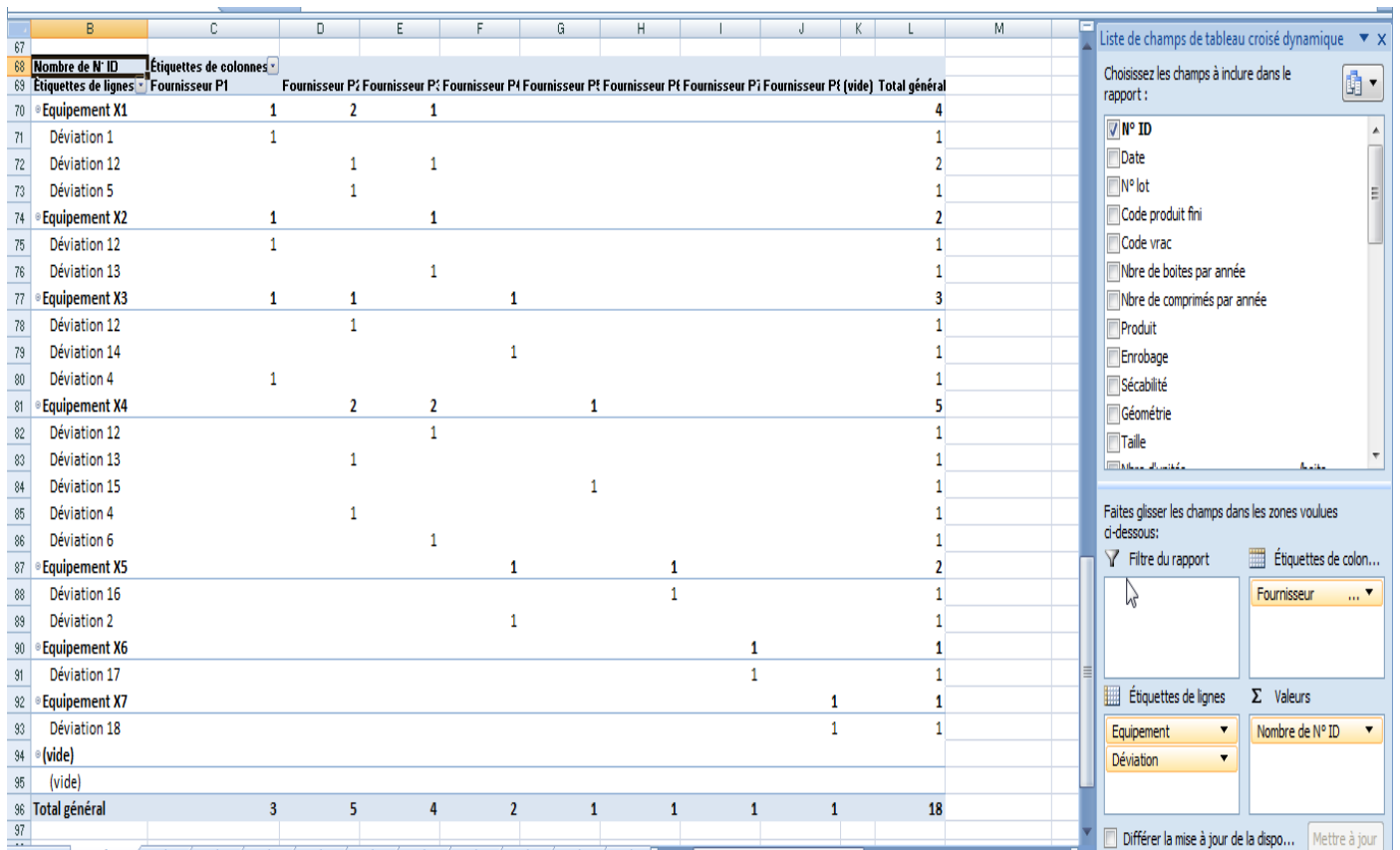


Figure 38: Tableaux croisés dynamiques pour analyser l'axe Equipements -Déviations [25]

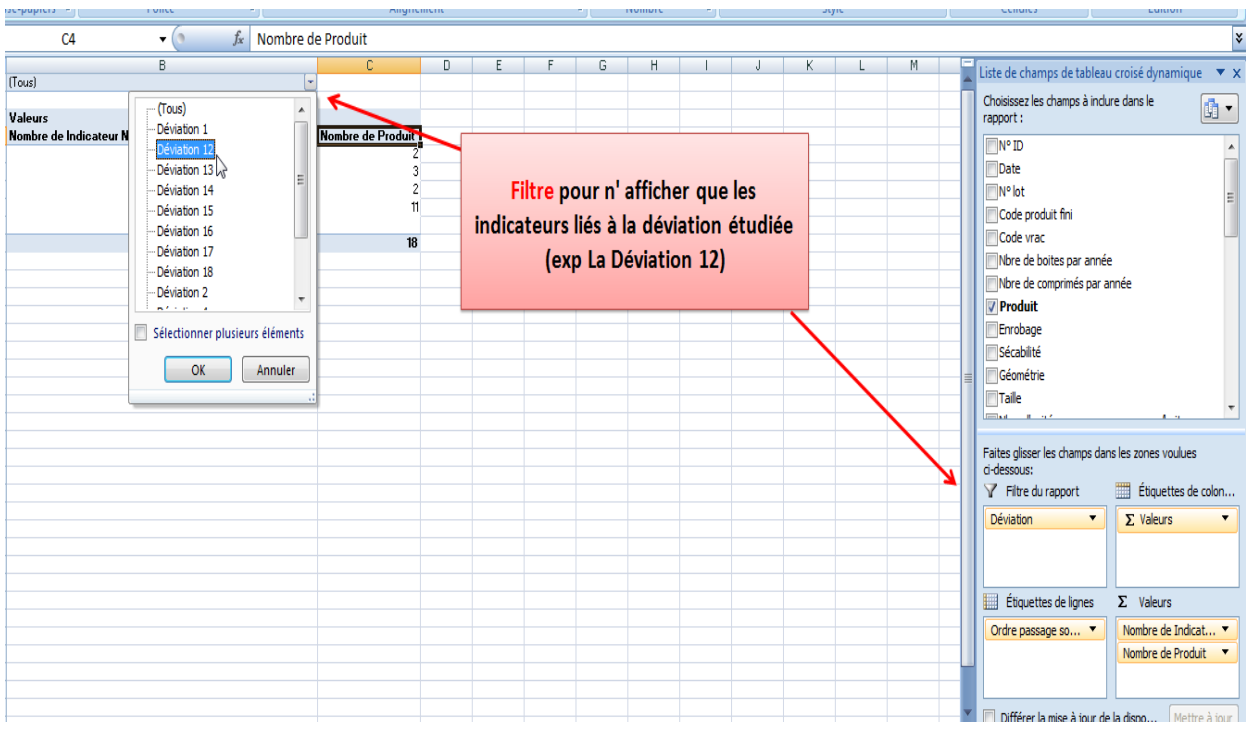


Figure 39: Utilisation du filtre pour analyser les données par type de déviation [25]

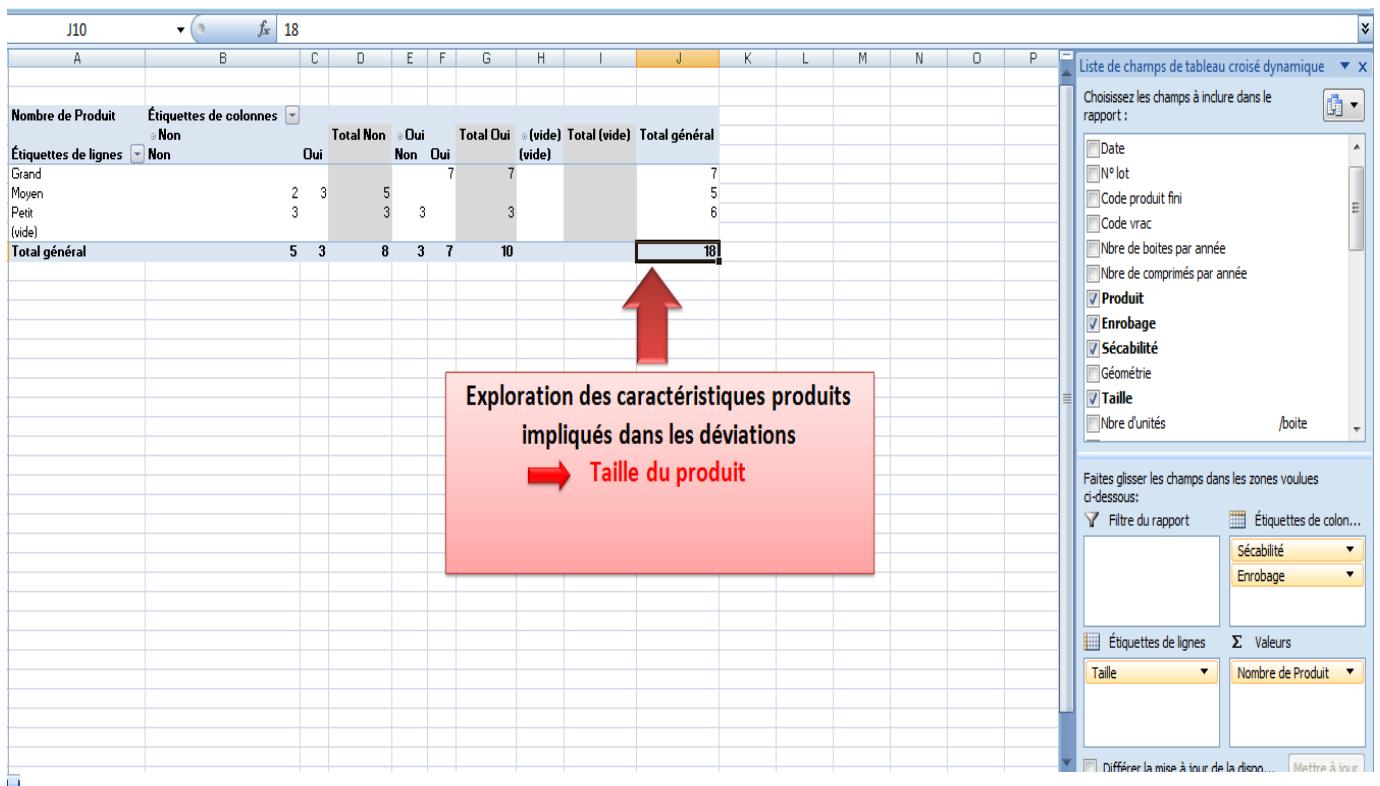


Figure 40 : Tableaux croisés dynamiques pour analyser la taille des produits impliqués dans les déviations [25]

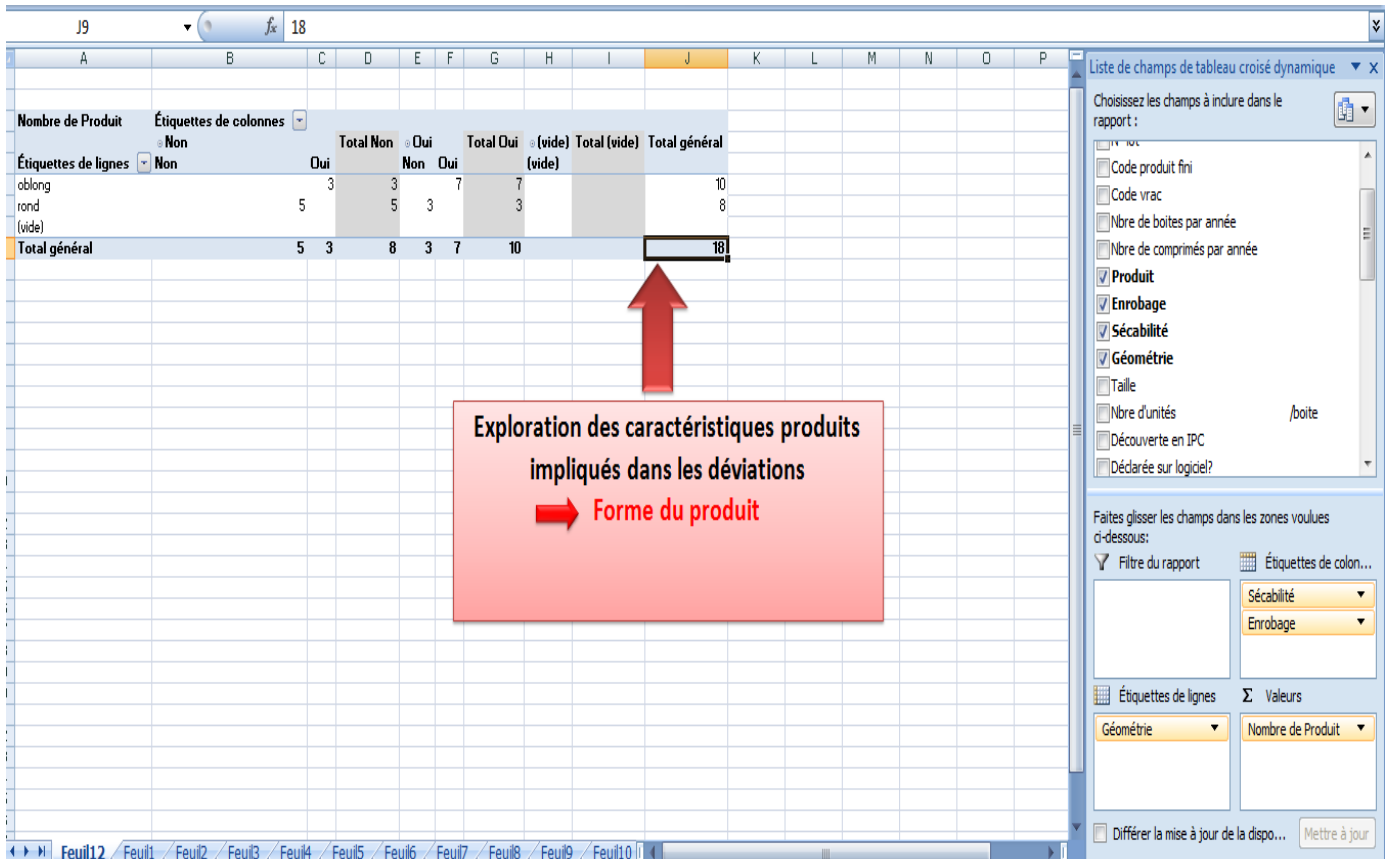


Figure 41: Tableaux croisés dynamiques pour analyser la forme des produits impliqués dans les déviations [25]

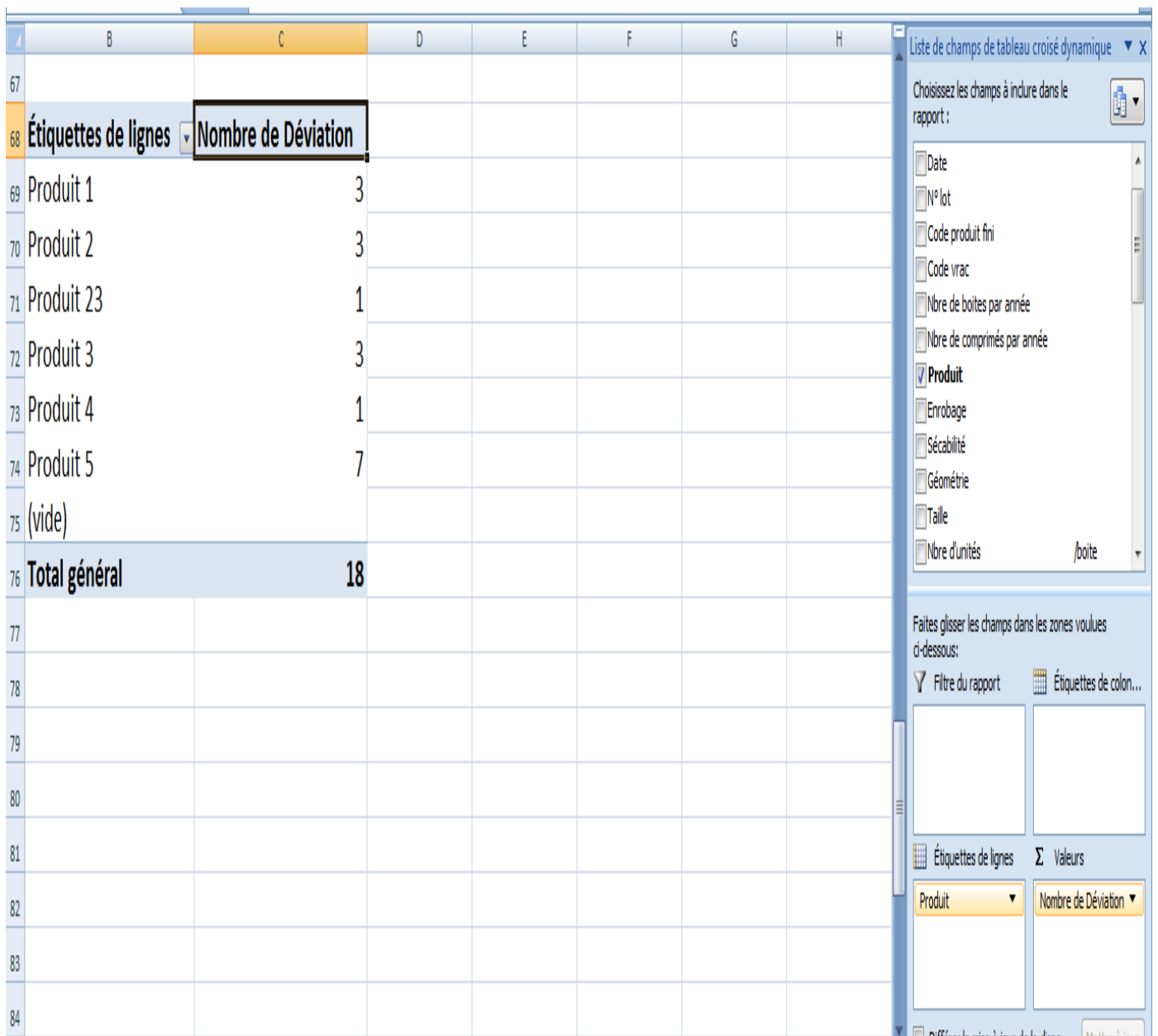


Figure42: Tableaux croisés dynamiques pour analyser les déviations par produit [25]

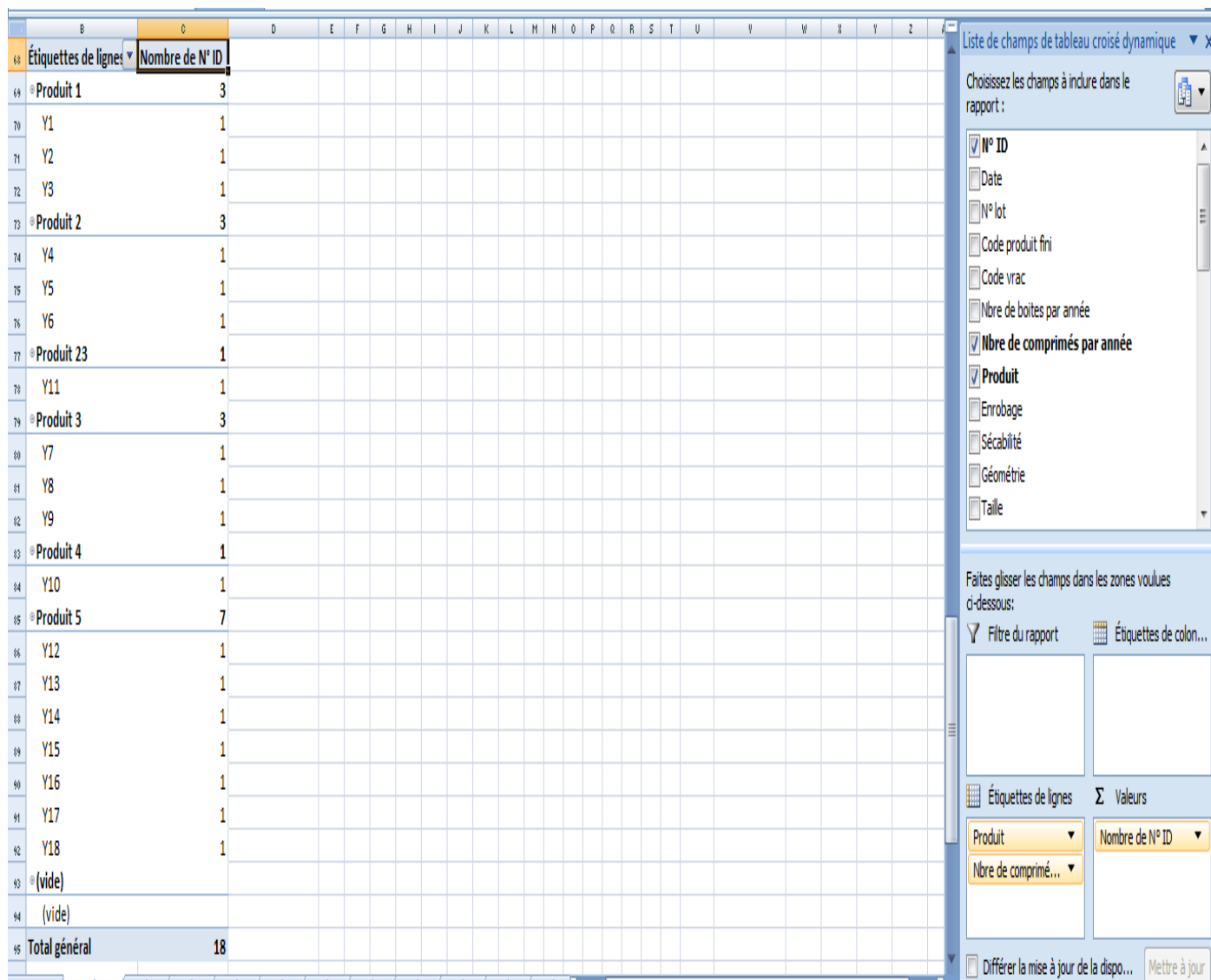


Figure43: Tableaux croisés dynamiques pour analyser les déviations par produit selon les quantités conditionnées annuellement [25]

Annexe2

Bases de données des Déviations et leurs Niveaux de Qualité Acceptables	
Liste des déviations	NQA (Niveau de qualité acceptable)
Déviatiion 1	Critique
Déviatiion 2	Mineur
Déviatiion 3	Mineur
Déviatiion 4	Critique
Déviatiion 5	Mineur
Déviatiion 6	Rédhibitoire
Déviatiion 7	Majeur
Déviatiion 8	Mineur
Déviatiion 9	Mineur
Déviatiion 10	Critique
Déviatiion 11	Rédhibitoire
Déviatiion 12	Rédhibitoire
Déviatiion 13	Rédhibitoire
Déviatiion 14	Critique
Déviatiion 15	Majeur
Déviatiion 16	Majeur
Déviatiion 17	Rédhibitoire
Déviatiion 18	Mineur
Déviatiion 19	Mineur
Déviatiion 20	Mineur

Figure 44 : Base de données des déviations et leurs NQA correspondants [25]

Base de données des caractéristiques produits

Code produit vrac	Produit	Enrobage	Sécabilité	Forme	Taille
XX-YY-CC22	Produit 1	Non	Oui	rond	Petit
XX-YY-CC42	Produit 2	Oui	Non	oblong	Moyen
XX-YY-CC51	Produit 3	Non	Non	rond	Petit
XX-YY-CC65	Produit 4	Non	Non	rond	Moyen
XX-YY-CC66	Produit 5	Oui	Oui	oblong	Grand
XX-YY-CC67	Produit 6	Non	Oui	oblong	Moyen
XX-YY-CC68	Produit 7	Oui	Non	rond	Petit
XX-YY-CC69	Produit 8	Non	Non	rond	Petit
XX-YY-CC70	Produit 9	Oui	Oui	oblong	Grand
XX-YY-CC71	Produit 10	Oui	Non	rond	Petit
XX-YY-CC72	Produit 11	Non	Non	oblong	Petit
XX-YY-CC73	Produit 12	Non	Oui	rond	Grand
XX-YY-CC74	Produit 13	Non	Oui	oblong	Moyen
XX-YY-CC75	Produit 14	Non	Non	oblong	Petit
XX-YY-CC76	Produit 15	Non	Non	rond	Petit
XX-YY-CC77	Produit 16	Non	Oui	rond	Grand
XX-YY-CC78	Produit 17	Non	Non	oblong	Petit
XX-YY-CC79	Produit 18	Non	Non	rond	Petit
XX-YY-CC80	Produit 19	Non	Oui	oblong	Grand
XX-YY-CC81	Produit 20	Non	Non	rond	Petit
XX-YY-CC82	Produit 21	Non	Non	rond	Petit
XX-YY-CC83	Produit 22	Non	Oui	rond	Moyen
XX-YY-CC84	Produit 23	Non	Non	rond	Moyen

Figure 45: Base de données des produits [25]

Annexe 3

Aspect réglementaire des RQP

Selon la **Guidance Notes on Product Quality Review** [18]

La Revue qualité produit est une revue périodique des produits médicamenteux disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), incluant même les produits destinés à l'exportation. La RQP permet de vérifier la cohérence du procédé existant et la pertinence des spécifications en vigueur (matières premières et produits finis), afin de mettre en évidence toute tendance et d'identifier les axes d'amélioration possibles sur le produit fini et son processus de réalisation. Lors de la réalisation des RQP, les données issues des lots et/ou des produits doivent être analysées en utilisant des techniques statistiques appropriées [16] telles que les cartes de contrôle et des études de capabilité. Cette analyse permettra d'identifier d'éventuelles tendances, de se prononcer sur la maîtrise du procédé et sa capabilité et de cibler les axes d'amélioration.

Selon European Union Eudralex [18]

Le texte « Product Quality Review » du chapitre 1 EU GMP Guide [22], a été adopté en juillet 2003. Cette proposition a été incitée par les inspecteurs des états membres qui ont constaté la survenue de nombreux défauts de qualité ayant provoqués des rappels de lots et des pertes excessives sur le plan financier. Les inspecteurs ont déduit que ce genre de problèmes aurait pu être évité si les fabricants/titulaires de l'AMM mettaient en place un système permettant de revoir et d'examiner la conformité du processus de fabrication pour mettre en évidence toute tendance négative.

Selon l'US food and drug administration [20]

Le Code Federal Regulation CFR de la FDA dans le titre 21CFR- parts 210& 211 [23], stipule la nécessité de revoir le produit annuellement. Il est mentionné dans la subpart J-Record and Reports 211.180 (e) que les enregistrements écrits requis par cette partie doivent être bien tenus afin que les données puissent être utilisées pour une évaluation, au minimum annuelle, de la qualité de chaque produit afin de déterminer le nécessité d'un changement de spécifications produits et du procédé de fabrication ou du procédé de contrôle.

Selon l'International Conference on Harmonisation « ICH » [21]

les ICH Q7A GMP guide pour les principes actifs, requièrent aux fabricants de principes actifs la conduite de Revues Qualité Produits annuelles sur les principes actifs fabriqués, afin de connaître la pertinence de la qualité des produits fabriqués durant l'année. Les résultats de ces revues doivent être évalués afin de mettre en évidence la nécessité ou non d'établir des actions correctives ou de revalidations.

Selon ISO 9004 [3]

Il convient de réaliser les revues à des intervalles planifiés et périodiques pour pouvoir déterminer les tendances et évaluer les avancements de l'organisme dans la réalisation de ses objectifs. Il convient également d'utiliser les revues pour identifier les opportunités d'amélioration, d'innovation et d'apprentissage. Il convient que les revues concernent l'appréciation et l'évaluation des activités d'amélioration réalisées antérieurement, y compris les aspects d'adaptabilité, de flexibilité et de réactivité, par rapport à la vision et aux objectifs de l'organisme. Des revues efficaces des données peuvent aider à la réalisation des résultats planifiés.

L'iso 9004 fait aussi référence aux RQP à travers la démarche d'autoévaluation : L'autoévaluation d'un organisme est une revue complète et méthodique des activités et des résultats de l'organisme, par référence au système de management de la qualité ou à un modèle d'excellence. L'autoévaluation peut fournir une vision globale des performances de l'organisme et du niveau de maturité du système de management de la qualité.

Selon l'iso 9001 [17]

L'organisme doit revoir les exigences relatives au produit. Cette revue doit être menée avant que l'organisme s'engage à livrer un produit au client (par exemple soumission d'offres, acceptation de contrats ou de commandes, acceptation d'avenants aux contrats ou aux commandes) et doit assurer que :

- les exigences relatives au produit sont définies;

- les écarts entre les exigences d'un contrat ou d'une commande et celles précédemment exprimées ont été résolus;

- l'organisme est apte à satisfaire aux exigences définies

- Des enregistrements des résultats de la revue et des actions qui en résultent doivent être conservés.

Annexe 4

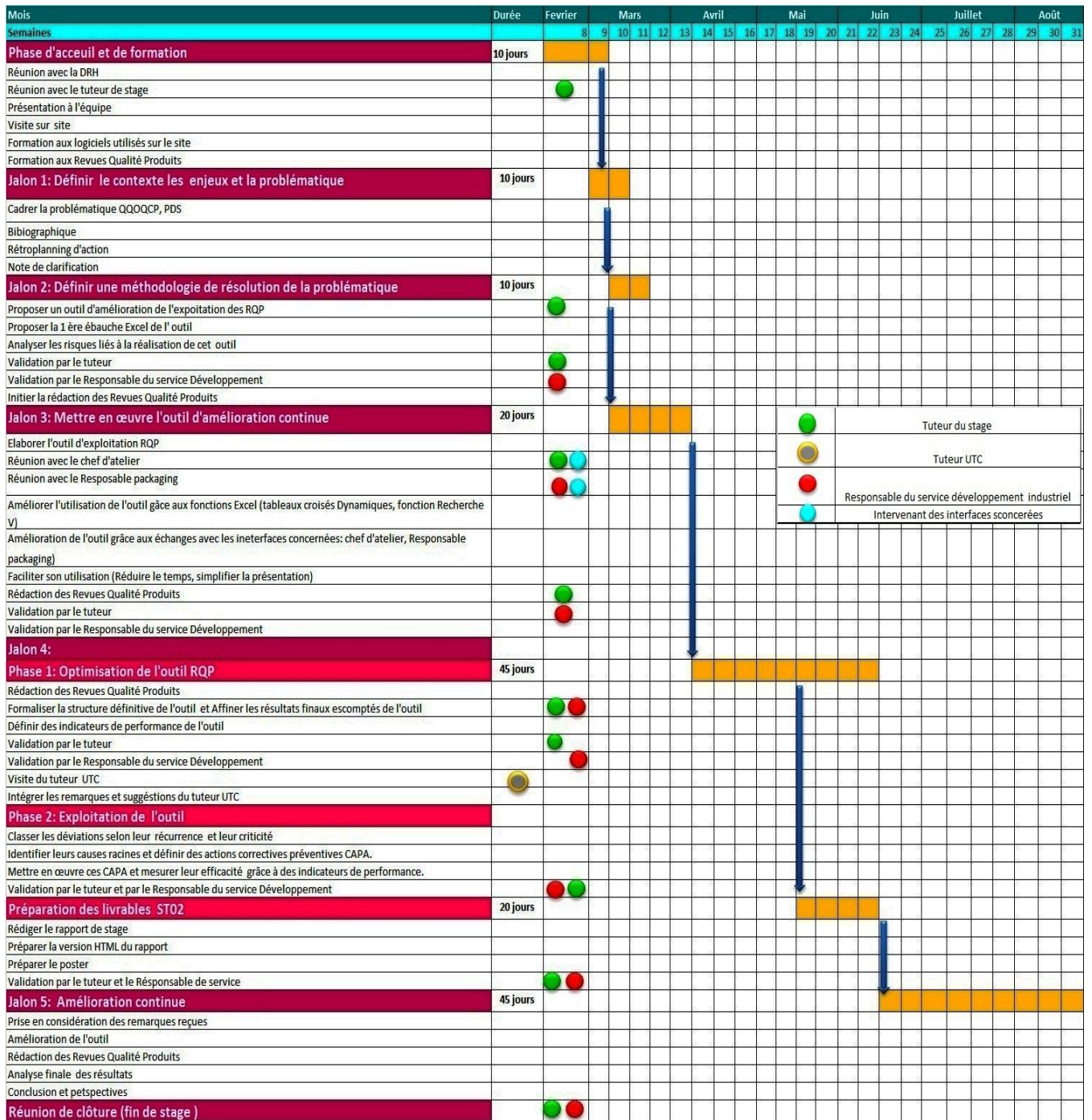


Figure 46: Planning gantt