

LE DOSSIER DE LOT

- . Son contexte réglementaire
- . Rôle du responsable pharmaceutique
 - . Rôle dans la traçabilité

SOMMAIRE

Introduction

- Le médicament vétérinaire
- Le dossier de demande d'AMM
- Le rôle du Responsable Pharmaceutique

Le dossier de lot

Pourquoi le DDL ?

- L'objectif du dossier de lot
- L'importance de la traçabilité

Que contient un DDL ?

- Les mentions importantes

Comment élabore t'on un DDL ?

- Les acteurs du dossier de lot
- Scénario de vie d'un DDL
- Les décisions finales pour un lot
- Les règles à respecter pour remplir un dossier de lot
- L'importance des auto-contrôles (ou IPC)
- Exemples d'écarts relevés lors d'inspections

Conclusion

SOMMAIRE

Introduction

- Le médicament vétérinaire
- Le dossier de demande d'AMM
- Le rôle du Responsable Pharmaceutique

Le dossier de lot

Pourquoi le DDL ?

- L'objectif du dossier de lot
- L'importance de la traçabilité

Que contient un DDL ?

- Les mentions importantes

Comment élabore t 'on un DDL ?

- Les acteurs du dossier de lot
- Scénario de vie d'un DDL
- Les décisions finales pour un lot
- Les règles à respecter pour remplir un dossier de lot
- L'importance des auto-contrôles (ou IPC)
- Exemples d'écarts relevés lors d'inspections

Conclusion

Le médicament

Définition d'un médicament :

- « *Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales.* »
- « *Toute substance ou composition pouvant être administrée à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions organiques chez l'homme ou l'animal.* »



Un médicament n'est pas un produit comme les autres ...

Le médicament (suite)

- *«Les différentes étapes de production doivent être effectuées selon les instructions et procédures préétablies et dans le respect des bonnes pratiques de fabrication.»*

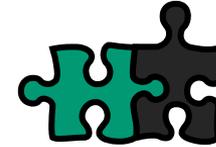


Directive européenne 91/412/CE



Le Dossier de demande d'AMM

Le dossier de demande d'AMM se compose de quatre parties :



Partie I : "Résumé du dossier"

Comprend les renseignements administratifs, le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), l'étiquetage et les rapports d'experts

Partie II : "Qualité pharmaceutique"

Fournit les informations sur la composition, la méthode de préparation, la contrôle des matières premières, le contrôle des produits intermédiaires, le contrôle du produit fini et la stabilité

Le Dossier de demande d'AMM (suite)

Le dossier de demande d'AMM se compose de quatre parties (suite) :



Partie III : "Sécurité"

- Sous partie IIIA "innocuité" : rassemble les données toxicologiques
- Sous-partie IIIB "résidus" (médicaments vétérinaires): présente la pharmacocinétique des résidus et leurs méthodes d'analyses



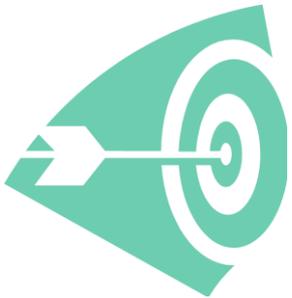
Partie IV : "Efficacité"

Expose les essais pré-cliniques réalisés en laboratoire et cliniques

Rôle du Responsable Pharmaceutique

Veiller aux dispositions réglementaires :

→ Le Pharmacien Responsable d'un établissement de fabrication de médicaments humains ou vétérinaires doit veiller à produire des médicaments :



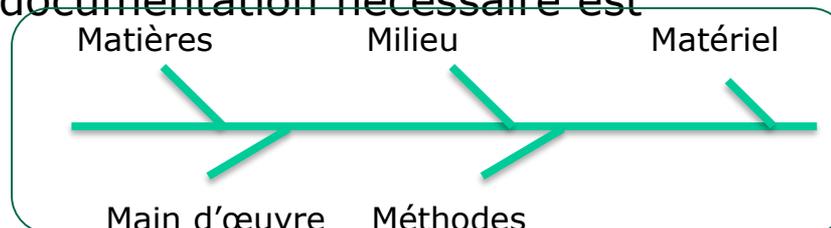
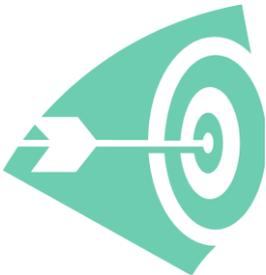
- répondant aux exigences du dossier d'AMM
- n'exposant d'une part, les patients à aucun risque lié à des carences en matière de sécurité, de qualité ou d'efficacité, d'autre part (médicaments vétérinaires) les consommateurs de denrées d'origine animale à des effets nocifs induits par ces carences

Rôle du Responsable Pharmaceutique (suite)

Veiller aux dispositions réglementaires :

➔ S'assurer, en collaboration avec l'Assurance Qualité, que les produits fabriqués sur le site sont fabriqués conformément aux BPF :

- Les locaux, équipements et matériels sont conçus, construits, adaptés et entretenus
- Le personnel est en nombre suffisant, qualifié, formé
- Les modes de fabrication et les méthodes de contrôle sont validés
- L'ensemble de la documentation nécessaire est disponible



Rôle du Responsable Pharmaceutique (suite)

S'assurer que pour chaque lot :

le produit

- est fabriqué conformément au procédé décrit dans l'AMM
- répond aux spécifications du dossier d'AMM du pays concerné
- est contrôlé conformément aux méthodes décrites dans l'AMM

- **Les déviations** (fiches d'écart)
- **Les fiches de changement prévu** (fiches déviation planifiée/ Change Control)
- **Les demandes de retraitement**

Sont approuvées par le QP

Note :

Les lots de Matières Premières / Articles de conditionnement sont, par délégation du Responsable Pharmaceutique, libérés par le Contrôle Qualité.



Rôle du Responsable Pharmaceutique (suite)

Engager la responsabilité de l'entreprise et la sienne par :

- La décision de certification d'un lot de produit pour commercialisation
- L'affirmation de la conformité réglementaire d'un processus et de son environnement
 - Certification de conformité aux exigences des BPF et aux données du dossier d'AMM formalisée sur le rapport de lot



Concrètement, cet engagement se traduit par des actes dits « pharmaceutiques ».

Rôle du Responsable Pharmaceutique (suite)

Les actes pharmaceutiques : édition de trame de DDL, libération de lots

En France:



« Tout acte pharmaceutique est effectué sous le contrôle effectif d'un pharmacien qui remplit les conditions d'exercice de la pharmacie en France. »

Article R5124-19 du Code de la Santé Publique

➔ Il engage personnellement sa responsabilité morale, civile, disciplinaire et pénale

➤ **Délégation des actes pharmaceutiques:**

- La délégation d'un acte pharmaceutique est possible
- A qui ?
 - Personnel **qualifié et formé**
 - **Listé** sur une Spécification Technique signée par un pharmacien (GMP)
 - Qui engage alors la **responsabilité** du pharmacien



SOMMAIRE

Introduction

- Le médicament vétérinaire
- Le dossier de demande d'AMM
- Le rôle du Responsable Pharmaceutique

Le dossier de lot

Pourquoi le DDL ?

- L'objectif du dossier de lot
- L'importance de la traçabilité

Que contient un DDL ?

- Les mentions importantes

Comment élabore t'on un DDL ?

- Les acteurs du dossier de lot
- Scénario de vie d'un DDL
- Les décisions finales pour un lot
- Les règles à respecter pour remplir un dossier de lot
- L'importance des auto-contrôles (ou IPC)
- Exemples d'écarts relevés lors d'inspections

Conclusion

SOMMAIRE

Introduction

- Le médicament vétérinaire
- Le dossier de demande d'AMM
- Le rôle du Responsable Pharmaceutique

Le dossier de lot

Pourquoi le DDL ?

- L'objectif du dossier de lot
- L'importance de la traçabilité

Que contient un DDL ?

- Les mentions importantes

Comment élabore t'on un DDL ?

- Les acteurs du dossier de lot
- Scénario de vie d'un DDL
- Les décisions finales pour un lot
- Les règles à respecter pour remplir un dossier de lot
- L'importance des auto-contrôles (ou IPC)
- Exemples d'écarts relevés lors d'inspections

Conclusion

L'objectif du dossier de lot

- Le dossier de lot est une **obligation réglementaire**
- Un dossier de lot doit être constitué pour **chaque lot fabriqué**
- Un **numéro de lot unique** est attribué à chaque produit fabriqué pour garantir sa **traçabilité**

L'objectif du dossier de lot (suite)

- **Le dossier de lot permet de retracer l'historique des :**
 - opérations effectuées
 - matières utilisées
 - personnel acteur de chaque opération
 - lignes de fabrications utilisées
 - ...



**Faire ce qui est écrit.
Ecrire ce que l'on fait.**

L'objectif du dossier de lot (suite)

- **Le dossier de lot permet de vérifier l'exactitude des données :**

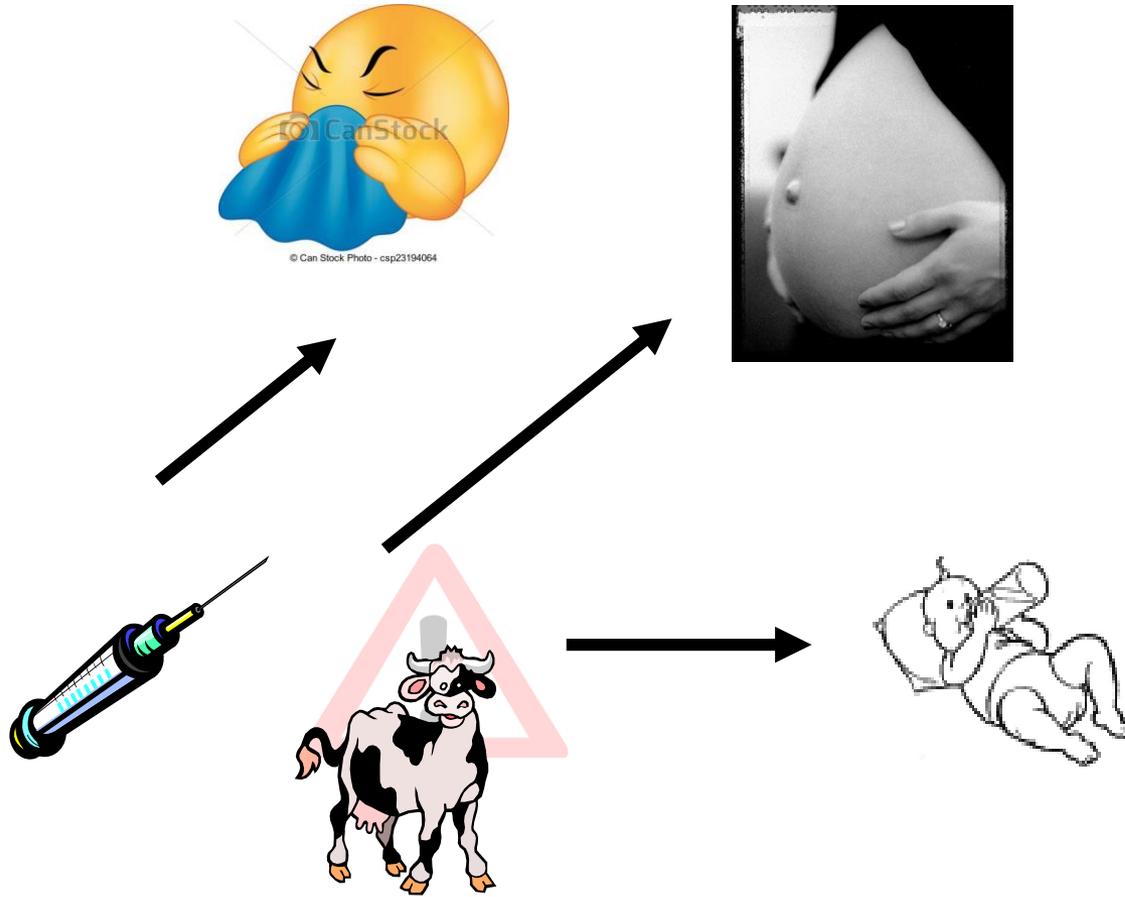


- Résultats Contrôle Qualité conformes
- Auto-contrôles (ou IPC *In Process Control* = contrôles en cours de production) réalisés et conformes
- Etapes de fabrications réalisées conformément aux instructions...
 - ⇒ transparence, honnêteté et logique

Pourquoi un DDL ?

L'importance de la traçabilité

- Un médicament n'est pas un banal produit de consommation



Pourquoi un DDL ?

L'importance de la traçabilité (suite)

La traçabilité doit être assurée pour :



- Des **raisons morales** : veiller à la sécurité du patient



- Des **raisons légales** : suivre les règles fixées par les BPF et le CSP (Code de la Santé Publique) sous peine de sanctions



- Des **raisons économiques** : une erreur engendre des coûts supplémentaires à l'entreprise (rappel de lot, poursuites judiciaires, image de marque de l'entreprise ternie...)

L'importance de la traçabilité (suite)

Exemple : L'affaire Vétoquinol

Jag de Bellouet,
vainqueur du prix
d'Amérique,
soupçonné de dopage
(10 mars 2006)



Jag de bellouet perd son
prix d'Amérique pour
cause de "substance
interdite"
(10 mars 2006)



- "Suite à une contamination accidentelle sur la ligne de fabrication, des traces d'anti-inflammatoire (acide tolfénamique) ont été retrouvées dans un lot du produit VITA C (vitamine C)".
- "Le laboratoire est contraint de **retirer le lot du marché**"

SOMMAIRE

Introduction

- Le médicament vétérinaire
- Le dossier de demande d'AMM
- Le rôle du Responsable Pharmaceutique

Le dossier de lot

Pourquoi le DDL ?

- L'objectif du dossier de lot
- L'importance de la traçabilité

Que contient un DDL ?

- Les mentions importantes

Comment élabore t'on un DDL ?

- Les acteurs du dossier de lot
- Scénario de vie d'un DDL
- Les décisions finales pour un lot
- Les règles à respecter pour remplir un dossier de lot
- L'importance des auto-contrôles (ou IPC)
- Exemples d'écarts relevés lors d'inspections

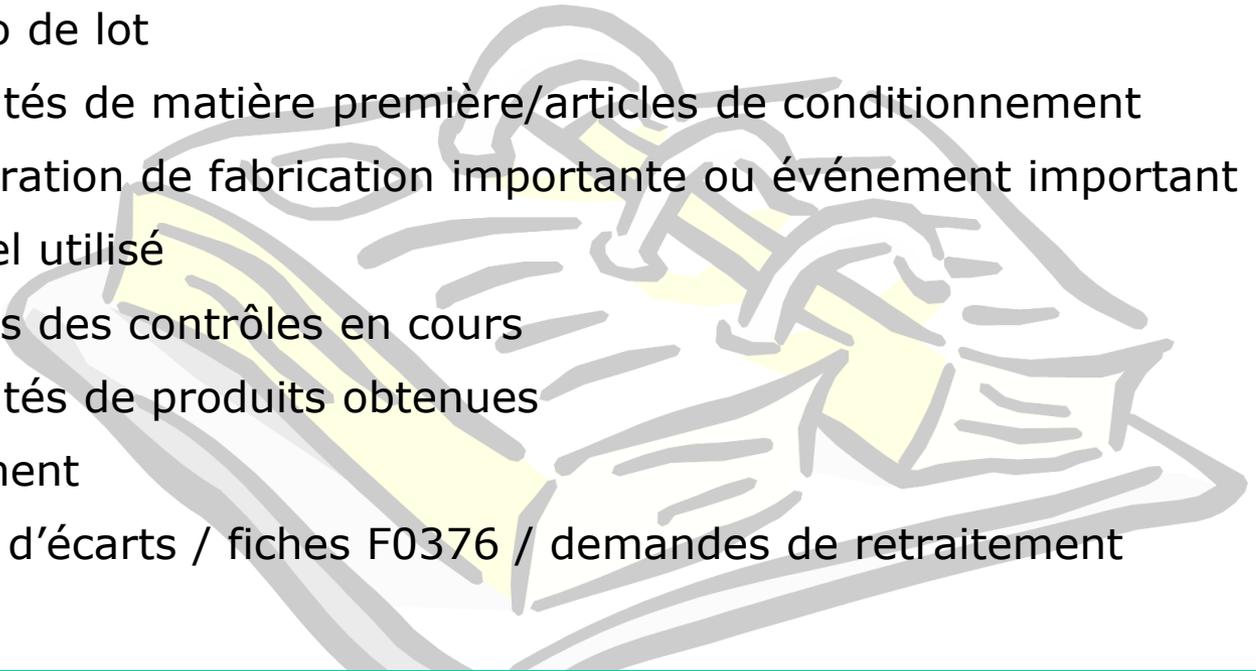
Conclusion

Les mentions importantes



➤ **Les mentions importantes qui doivent figurer dans chaque dossier de lot sont :**

- le nom du produit
- les dates et heures de chaque étape
- les visas (opérateurs/responsables)
- le numéro de lot
- les quantités de matière première/articles de conditionnement
- toute opération de fabrication importante ou événement important
- le matériel utilisé
- les relevés des contrôles en cours
- les quantités de produits obtenues
- le rendement
- les fiches d'écart / fiches F0376 / demandes de retraitement
- ...



SOMMAIRE

Introduction

- Le médicament vétérinaire
- Le dossier de demande d'AMM
- Le rôle du Responsable Pharmaceutique

Le dossier de lot

Pourquoi le DDL ?

- L'objectif du dossier de lot
- L'importance de la traçabilité

Que contient un DDL ?

- Les mentions importantes

Comment élabore t'on un DDL ?

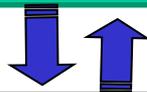
- Les acteurs du dossier de lot
- Scénario de vie d'un DDL
- Les décisions finales pour un lot
- Les règles à respecter pour remplir un dossier de lot
- L'importance des auto-contrôles (ou IPC)
- Exemples d'écarts relevés lors d'inspections

Conclusion

Les acteurs du dossier de lot

Opérateur :

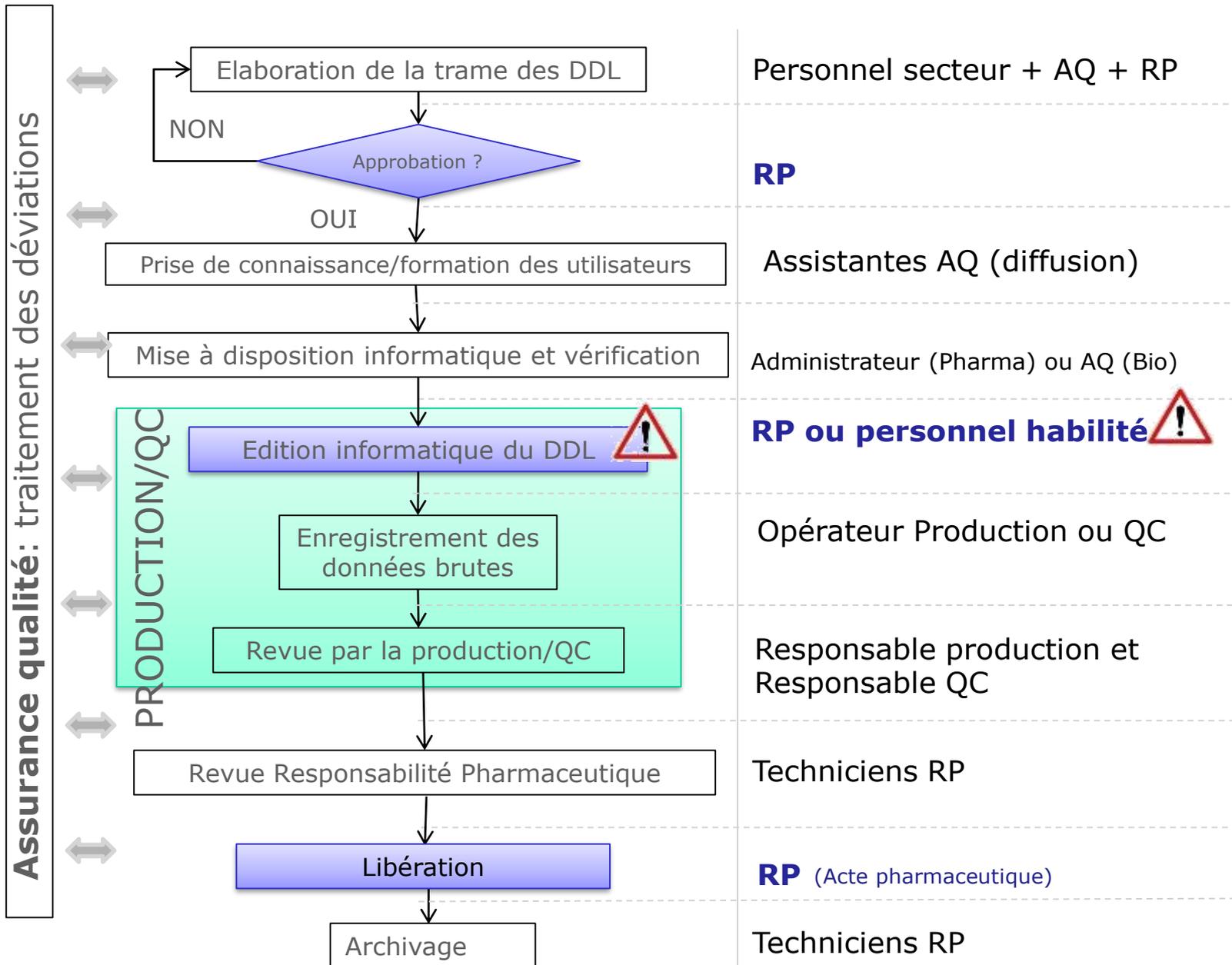
- . Vérifie que les trames éditées sont conformes (bon numéro de batch, nombre de pages,...)
- . Collecte et/ou saisit des informations ou résultats pour compléter en temps réel les documents de suivi
- . Participe aux investigations en cas d'écart



Vérificateur :

- . Vérifie que tous les documents sont présents et correctement renseignés
- . Commente tout résultat hors norme
- . Vérifie et commente les rendements
- . Participe aux investigations en cas d'écart

Scénario de vie des dossiers de lots



Les décisions finales pour un lot

- **LIMS** : Laboratory Information Management System = outil informatique de gestion des contrôles
- **Après évaluation d'un lot, plusieurs choix de verdict sont possibles :**

STATUT	DESCRIPTION
ENCOURS	En cours de process
PRL	Pré-libération
SHIPRL	Pré-libération pour expédition
HOLD	Bloqué pour évaluation qualité
QA	Accepté
REST	Restricted
RECL	Reclassé, retraité
EURL	Libération Europe
REJ	Rejeté
DEST	Détruit

Les décisions finales pour un lot (suite)

➤ Raisons d'un refus ou d'une demande de re-traitement :



- Résultats de contrôle non conformes aux spécifications du dossier d'AMM
- Contamination du produit (contamination croisée, particules...)
- Erreur sur les Articles de Conditionnement Imprimés (validité, date de fabrication, mauvais ACI...)
- Processus de fabrication non conforme (vide de chaîne, contrôles d'environnement, contrôles en cours de process...)
- Incident après le conditionnement (ACI abimés, mouillés...)

Comment élabore t'on un DDL ?

Les règles à respecter pour remplir un DDL

Le document doit être rempli :

- en temps réel, au moment où l'action est réalisée
 - par la personne ayant mené l'action
 - avec une **encre bleue** indélébile
 - de façon lisible



**Document bien renseigné
=
Traçabilité assurée**

Les règles à respecter pour remplir un DDL (suite)

➤ **Les éventuelles observations doivent être claires**

 ⇒ Ces informations doivent être compréhensibles par une autre personne et après une longue période

➤ **Toutes les cases doivent être renseignées**

⇒ Aucune case ne doit rester vide

⇒ Utiliser les abréviations agréées

⇒ Exemple : mention "NA" si Non Applicable



Ce qui n'est pas écrit n'est qu'une rumeur ...

Les règles à respecter pour remplir un DDL (suite)

➤ En cas d'erreur :

- Barrer d'un trait simple la mention fautive (de manière à ce qu'elle reste lisible)
- Inscrire la mention correcte
- Dater et viser
- Justifier (éventuellement) la correction
- Ne pas utiliser de blanc correcteur ou post-it

➤ Exemple :

lot FABZ14061A
~~lot FABZ14001A~~
JC le 07/02/06

OUI

lot FABZ14061A

NON

~~lot FABZ14061A~~

NON

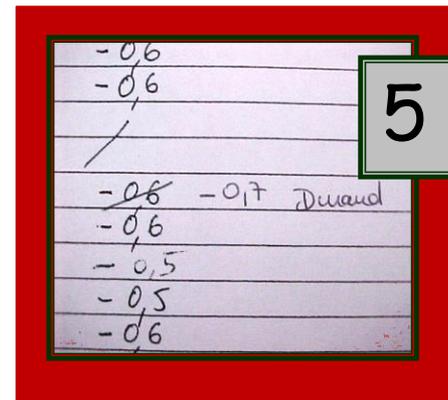
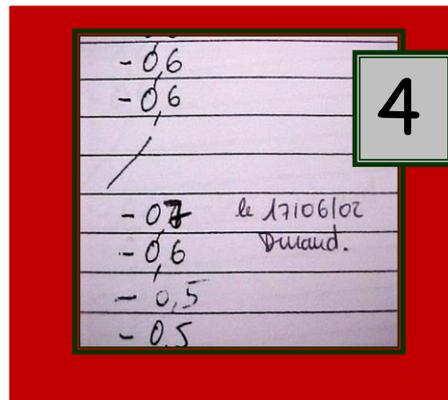
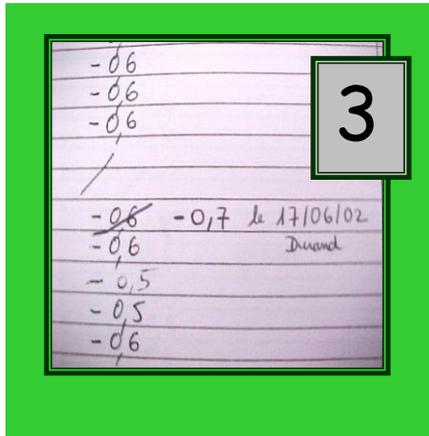
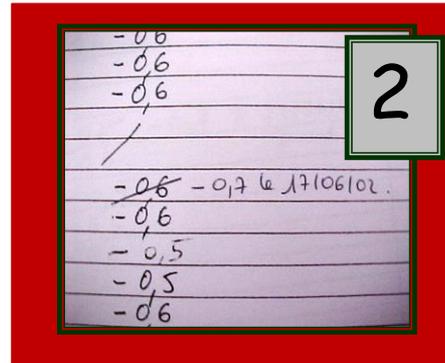
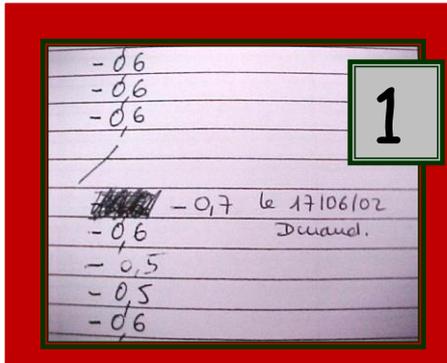


NON

Comment élabore t'on un DDL ?

Les règles à respecter pour remplir un DDL (suite)

- Sur quelle photo la valeur est-elle corrigée de manière correcte ?



L'importance des auto-contrôles (IPC)

- **Les auto-contrôles (ou IPC *In Process Control*) permettent :**
 - de suivre en temps réel le niveau de qualité du procédé
 - de détecter éventuellement un défaut et/ou une dérive en cours de fabrication
 - ⇒ mise en place d'une action corrective immédiate
- **La fréquence des auto-contrôles est définie pour chaque procédé**
- Les auto-contrôles sont intégrés dans le dossier de lot et **garantissent la maîtrise du procédé de fabrication**
- Exemples d'IPC : volumes, poids, dureté...

Exemples d'écart relevés lors d'inspections

➤ **Exemple 1 :**

« Le dossier de lot KETOFEN 10%, lot KE C125, fabrication vrac, présente 2 opérateurs, alors que 3 intervenants sont signalés dans le dossier. Références BPF: 4.17. »
(Inspection AFSSA Janvier 2008)

➤ **Exemple 2 :**

« Le contrôle de l'intégrité des poinçons, utilisés pour la compression des comprimés, réalisé avant chaque fabrication, n'est pas mentionné dans le dossier de lot ou dans aucun autre document relatif à ce matériel critique. Réf : BPF 4.15b) et 4.17f) »
(Inspection AFSSA Février 2008)

➤ **Exemple 3 :**

« Le dossier de lot de conditionnement du FRONTLINE spray, lot 10 010A, vu en production, mentionne un réglage de la tare pour le contrôle en ligne du remplissage des flacons à chaque changement de palette de flacons alors que ce réglage n'est effectué réellement par les opérateurs qu'à chaque changement de lot de flacon. Réf : BPF 4.16h) et 4.18 e) »
(Inspection AFSSA Février 2008)

➤ **Exemple 4 :**

« Dossier de lot Frontline : Il est fait état, dans le dossier de lot Frontline F40102 AW, d'un constat de 2 non-conformités (réconciliation d'utilisation de caisses et d'AC) n'ayant pas généré de fiche d'écart. Ces constats n'ont pas été visés et levés par le superviseur du dossier de lot. Références : BPF, 4.17i, 4.18h, 1.3.6. »
(Inspection ANSES Septembre 2010)

SOMMAIRE

Introduction

- Le médicament vétérinaire
- Le dossier de demande d'AMM
- Le rôle du Responsable Pharmaceutique

Le dossier de lot

Pourquoi le DDL ?

- L'objectif du dossier de lot
- L'importance de la traçabilité

Que contient un DDL ?

- Les mentions importantes

Comment élabore t'on un DDL ?

- Les acteurs du dossier de lot
- Scénario de vie d'un DDL
- Les décisions finales pour un lot
- Les règles à respecter pour remplir un dossier de lot
- L'importance des auto-contrôles (ou IPC)
- Exemples d'écarts relevés lors d'inspections

Conclusion

CONCLUSION

- Chaque étape de fabrication d'un produit est importante et doit être renseignée dans le dossier de lot
- Tous les contrôles et auto-contrôles effectués sur le produit au cours de sa fabrication sont indispensables
- Nous sommes tous, à tous les niveaux, acteurs de la qualité des produits que nous fabriquons sur le site

CONCLUSION (suite)

- Le dossier de lot est le garant de la qualité de nos produits et assure la **traçabilité** de toutes les opérations (indispensable en cas d'investigation)
- Au moins un dossier de lot pris au hasard est examiné à chaque inspection sur le site par les inspecteurs
- La bonne tenue du dossier de lot est donc indispensable (éviter les réclamations, les rappels de lot, les écarts lors d'inspections...)