

Module de formation aux Bonnes Pratiques de Fabrication / *current* *Good Manufacturing* *Practices*

SOMMAIRE

1. Définition des BPF/cGMP
2. Présentation du déroulement de la formation
3. Les étapes de la formation aux BPF/cGMP

Etape 1 : J'appréhende les particularités d'une industrie pharmaceutique et donc son fonctionnement et sa réglementation
Une industrie pharmaceutique : une industrie réglementée !

- Acteurs de la Qualité
- Historique et autorités compétentes
- La FDA (*Food and Drug Administration*)
- Obligations légales de l'industrie pharmaceutique
- Raisons d'être des BPF/cGMP : Légale, industrielle et morale
- Questions – Réponses Etape 1

Etape 2 : Je connais les raisons impératives d'appliquer les BPF/cGMP : *comment adaptons-nous ces exigences sur le terrain ?*

- Les exigences de la Qualité
- Présentation des 9 chapitres des BPF
- Présentation des 11 chapitres du 21 CFR Part 211
- Annexes
- Comment adaptons-nous ces exigences sur le terrain (personnel, documentation, locaux, équipements, MP et AC)
- Questions – Réponses Etape 2

Etape 3 : J'identifie les risques qualité liés au processus de production et de contrôle du médicament : *quels sont les moyens de contrôle, de maîtrise, d'évaluation et d'amélioration ?*

- Le flux produit : les points de contrôle ?
- Responsabilité du personnel : un moyen de maîtrise de l'activité
- Moyens d'évaluation
- Processus d'amélioration
- Questions – Réponses Etape 3

3. Les ateliers - Corrigés
4. Conclusion
5. Evaluation (QCM)

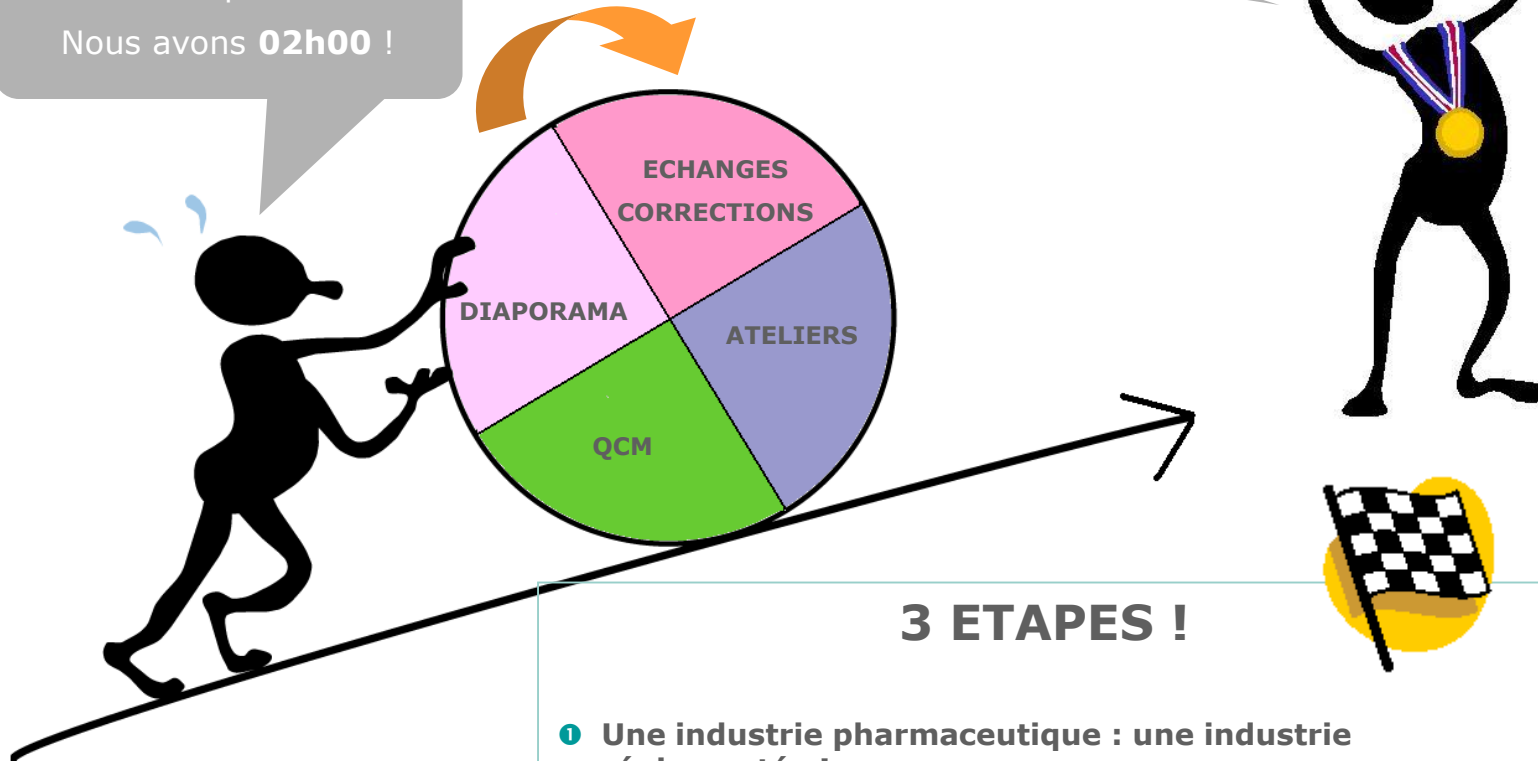


Les BPF ?!

Comment se déroule la formation ?

J'ai atteint les 3 objectifs de la formation BPF/cGMP !

C'est parti !
Nous avons 02h00 !



3 ETAPES !

- 1 Une industrie pharmaceutique : une industrie réglementée !
- 2 Comment adaptions-nous les exigences des BPF/cGMP sur le terrain ?
- 3 Quels sont nos moyens de contrôle, de maîtrise, d'évaluation et d'amélioration ?

Définition BPF/cGMP ?



Bonnes Pratiques de
Fabrication
ou
BPF
Référentiel Qualité
Français et Européen (GMP)

=

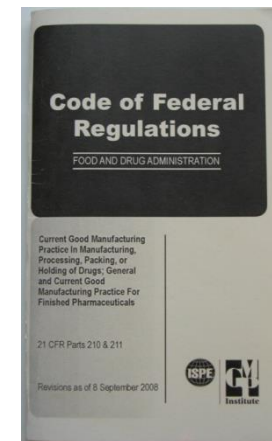
*current Good
Manufacturing Practices*
ou
cGMP
Référentiel Qualité
Américain

Gage de qualité
appliqué à la
fabrication de médicaments à
usage **humain ou vétérinaire.**

**Garantir la Qualité des
médicaments pour protéger le
patient qui utilise le produit**



Bulletin officiel N°
2007/1 bis



21 CFR Parts 210 & 211
Revised as of 2008

Similitudes BPF/cGMP ?



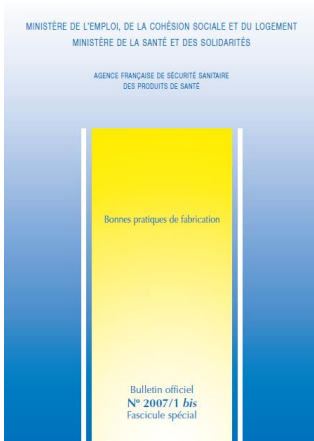
Bonnes Pratiques de
Fabrication
ou
BPF
Référentiel Qualité
Français et Européen (GMP)

=

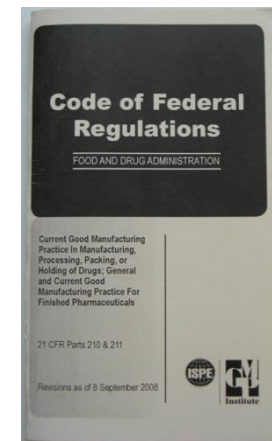
*current Good
Manufacturing Practices*
ou
cGMP
Référentiel Qualité
Américain

Beaucoup de similitudes
avec, pour les cGMP, une
attention toute particulière sur :

- Le respect du système en place
- Le respect de l'engagement
- La preuve par le document
- La connaissance du référentiel



Bulletin officiel N°
2015/12 bis



21 CFR Parts 210 & 211
Revised as of 2018



Une industrie
pharmaceutique
=
une industrie
réglementée !

Les acteurs de la Qualité



Nous sommes
tous des acteurs
de la Qualité !

Système qualité sans faille !

**Application des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)
ou *current Good Manufacturing Practices (cGMP)***



Approvisionnement
Matières Premières et
Articles de Conditionnement



Utilisation
du médicament

Historique et autorités compétentes



Depuis 1992, les BPF ont été **harmonisées à l'intérieur de l'union européenne** et font l'objet de **révisions périodiques**.



L'établissement est **évalué et jugé** sur l'application des BPF.



En France, c'est l'**ANSM** qui est chargé de cette mission.



Agence Nationale de
SÉcurité Sanitaire



AGENCE FRANÇAISE
DE SÉCURITÉ SANITAIRE
5



La FDA (*Food and Drug Administration*)



**U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research**

Rôle et Mission :

Evaluer des dossiers réglementaires

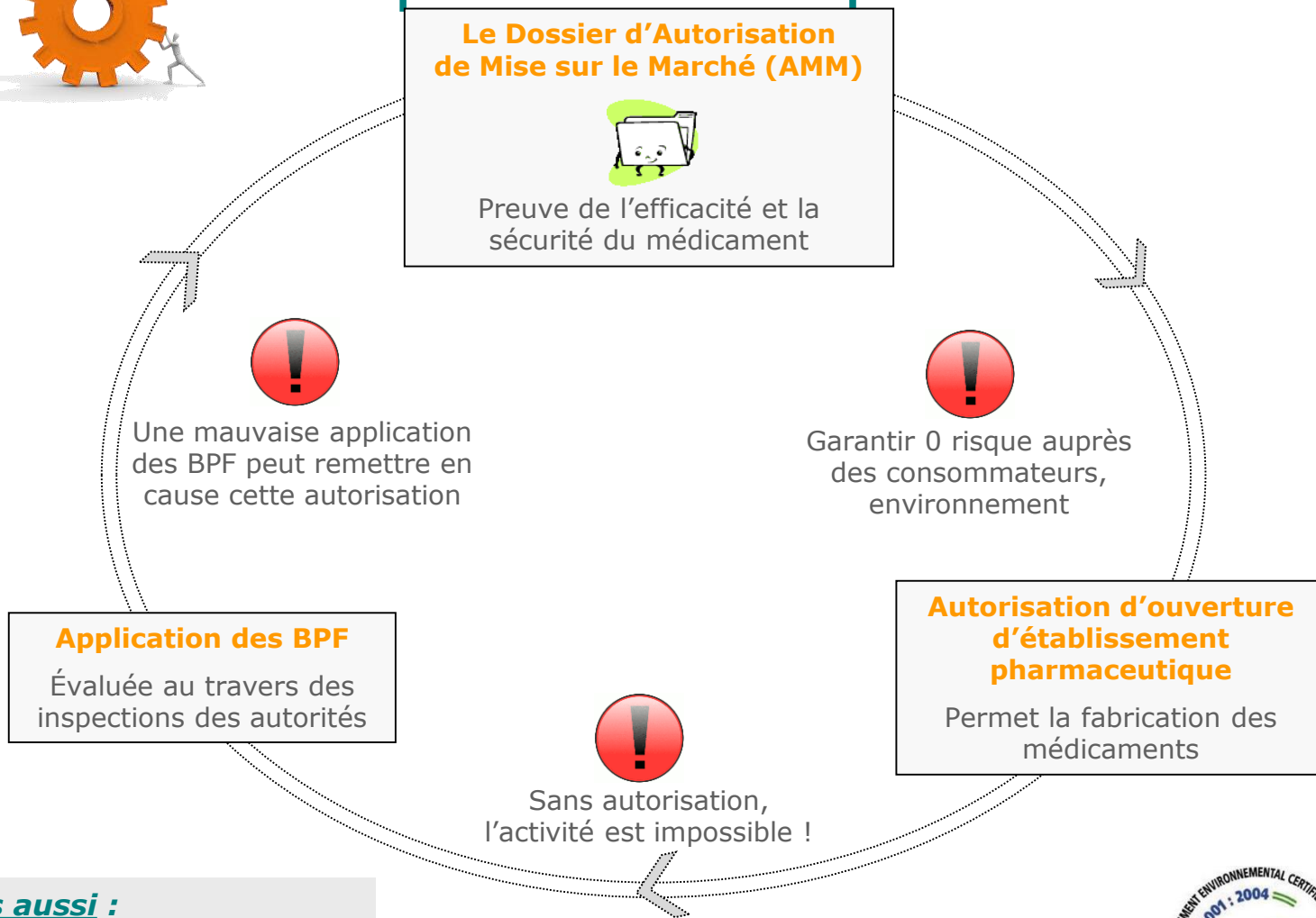
Autoriser ou non la mise sur le marché des produits

Protéger la santé publique par rapport aux produits mis sur le marché



Garantir la sécurité des utilisateurs de médicaments

Les obligations légales de l'industrie pharmaceutique



Mais aussi :

- Les Pharmacopées
- Le Code de la Santé Publique



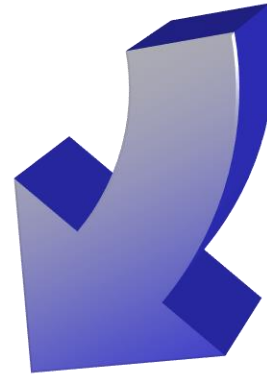
3 raisons majeures d'appliquer les BPF !



Raison industrielle



Raison morale



Raison légale



Raison légale

Industries pharmaceutiques **soumises à de nombreuses réglementations**



Les réglementations indiquent :

**Ce qui doit être fait et
comment le faire**



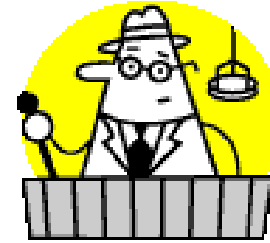
Pour les **respecter**, il faut suivre à la lettre ce que l'on s'est **engagé** à faire

La loi c'est la loi !

Ne pas la respecter c'est s'exposer à des poursuites !



Raison industrielle



Erreur sur le produit **AVANT** sa commercialisation :

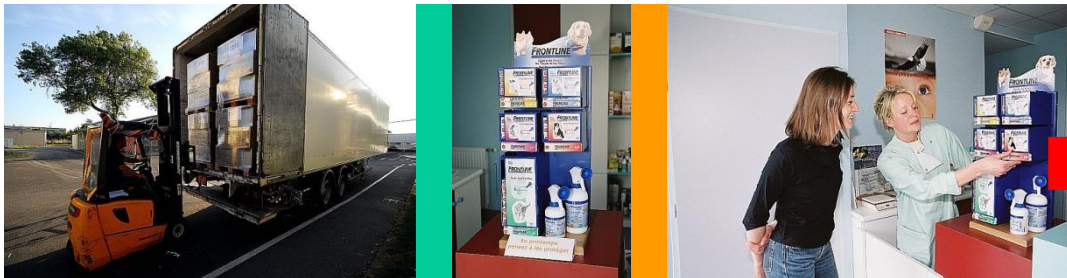


- Re-contrôle
- Investigations
- Tris
- Retraitements
- Retards de livraison

→ **Coûts supplémentaires !**



Erreur sur le produit **APRES** l'expédition :



- Rappel du lot
- Poursuites judiciaires
- Réputation de l'entreprise
- Amendes

→ **Lourdes conséquences pour l'entreprise !**

Raison morale



L'objectif principal des BPF est d'éviter les erreurs !



Risques d'effets indésirables graves

Questions / Réponses

Etape 1

Quel est l'objectif principal des BPF/cGMP ?



1

- Définir les règles d'hygiène pendant la production de médicaments

2

- Garantir la qualité des médicaments

3

- Protéger la santé du personnel contre la toxicité des produits manipulés

Que signifie l'abréviation A.M.M.



?

1

- Agence Médicale du Médicament

2

- Autorisation de Marché Médical

3

- Autorisation de Mise sur le Marché



Dans la réglementation européenne, quelles conditions faut-il remplir pour produire des médicaments ?

1

- Avoir une autorisation d'ouverture, être conforme aux BPF et disposer d'une AMM

2

- Etre conforme aux BPF et être certifié ISO 9001

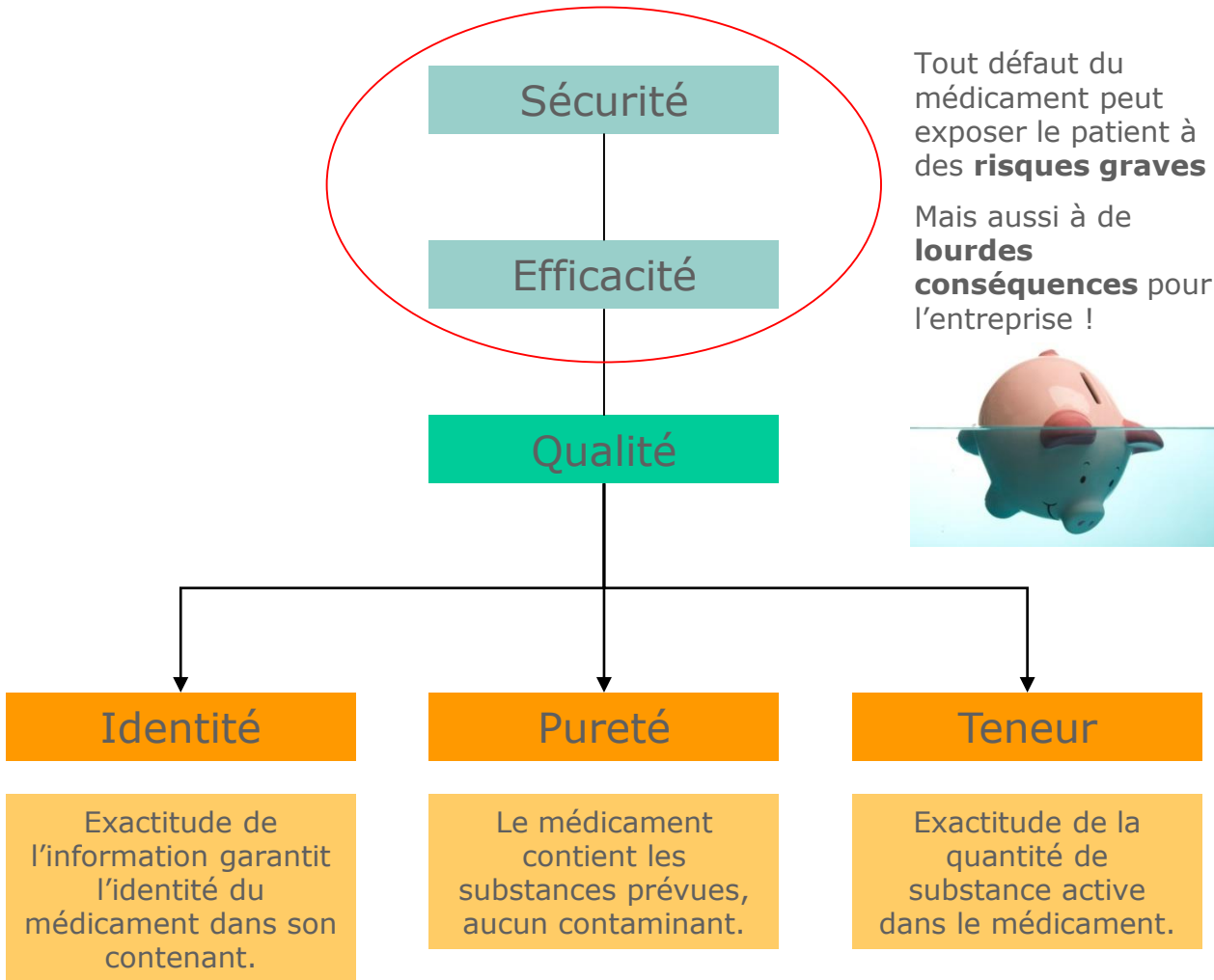
3

- Avoir une autorisation d'ouverture et être certifié ISO 9001



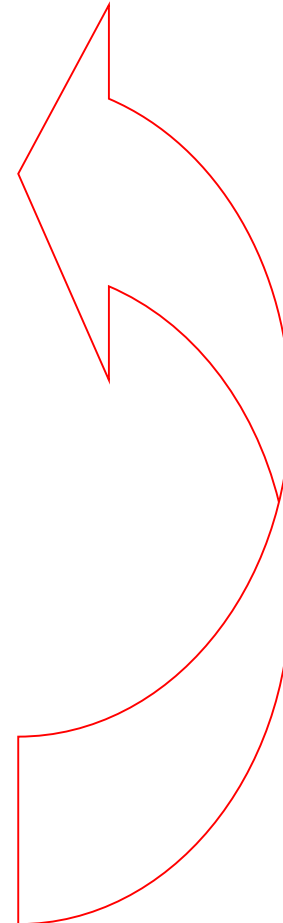
Comment adaptons-nous les exigences des BPF/cGMP sur le terrain ?

Exigences de Qualité



Tout défaut du médicament peut exposer le patient à des **risques graves** !

Mais aussi à de **lourdes conséquences** pour l'entreprise !





Présentation des 9 chapitres des BPF

1

Gestion de la qualité

Organisation

ICH Q9 Gestion des risques Qualité

2

Personnel

Formations

Qualifications

Hygiène du personnel

3

Locaux et équipements

Matériels à disposition

Zones Adaptées

4

Documents

Types

Gestion

5

Production

Flux produit

Validations

MP Matière Premières

AC Articles de Conditionnement

9

Audits et Auto-inspections

Moyens d'évaluation du système

8

Réclamations et rappels des médicaments

Système de rappel rapide et permanent

Système d'enregistrement et de traitement des réclamations

7

Fabrication et analyse en sous-traitance

Contrats

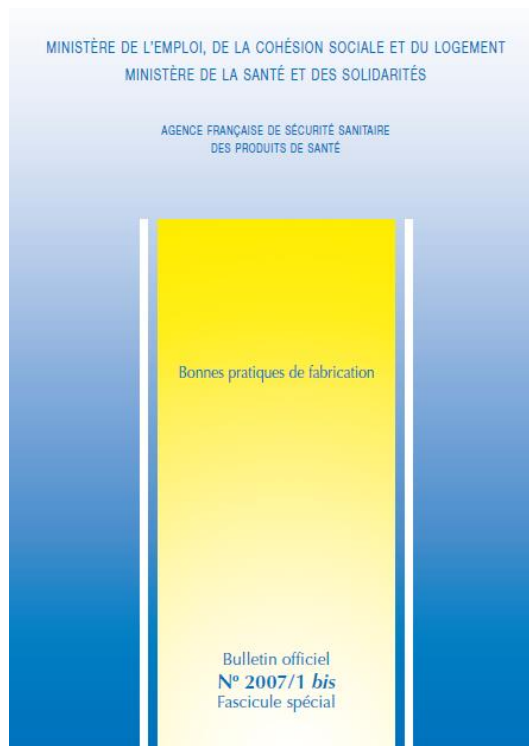
Contrôles

6

Contrôle Qualité

Organisation - responsabilités

Documentation





Annexes des BPF

Un texte vivant, qui s'enrichit et se met à jour !

Le portail internet de la commission européenne permet d'accéder aux annexes, et permet donc de s'informer des **nouveautés**.

Le contenu des BPF/GMP (dont leurs annexes) peut être amené à évoluer !!

http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm

Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines. - Microsoft Internet Explorer

Public Health

European Commission > Health > Reference documents > ... > Vol 4: GMP Human & Veterinary

Search

Reference documents

EU Legislation - Eudralex

- Vol 1: Legislation Human
- Vol 2: Notice to Applicants Human
- Vol 3: Guidelines Human
- Vol 4: GMP Human & Veterinary**
- Vol 5: Legislation Veterinary
- Vol 6: Notice to Applicants Veterinary
- Vol 8: MRL Veterinary
- Vol 9: Pharmacovigilance Human & Veterinary
- Vol 10: Clinical Trials
- EudraLex on CD Version 22 - April 2010
- Vol 7: Medicinal Products Veterinary

Community Register

Pharmaceutical Committee

EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines.

Volume 4 of "The rules governing medicinal products in the European Union" contains guidance for the interpretation of the principles and guidelines of good manufacturing practices for medicinal products for human and veterinary use laid down in Commission Directives 91/356/EEC, as amended by Directive 2003/94/EC, and 91/412/EEC respectively.

Introduction

- Introduction** [20 KB] [Translations](#)
- Commission Directive **2003/94/EC**, of 8 October 2003, laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use
- Replacement of Commission Directive **91/356/EC** of 13 June 1991 to cover good manufacturing practice of investigational medicinal products.
- Commission Directive **91/412/EEC** of 23 July 1991 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice for veterinary medicinal products.
- Quality Management (revision October 2005)** [23 KB] [Translations](#)
- Quality Management (revision February 2008) - Coming into operation by 01 July 2008** [29 KB] [Translations](#)

Part I - Basic Requirements for Medicinal Products

- Chapter 1
- Quality Management (revision October 2005)** [23 KB] [Translations](#)
- Quality Management (revision February 2008) - Coming into operation by 01 July 2008** [29 KB] [Translations](#)
- Chapter 2 Personnel** [20 KB] [Translations](#)





Présentation des 11 chapitres du 21 CFR Part 211

A

Dispositions générales

B

Organisation et Personnel

C

Bâtiments et Installations

D

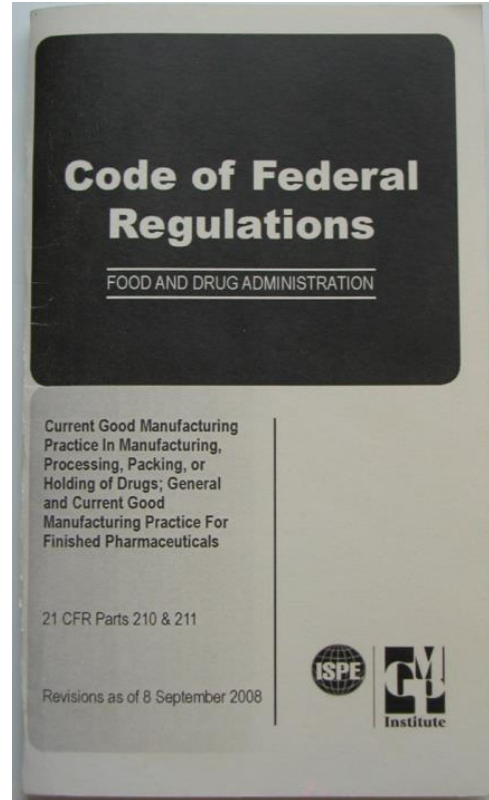
Equipements

E

Maîtrise des composants et des articles de conditionnement des Produits formulés

F

Maîtrise de la production et du procédé



K

Produits Pharmaceutiques Retournés et Récupérés

J

Données et Rapports

I

Contrôles au laboratoire

H

Stockage et distribution

G

Maîtrise du conditionnement et de l'étiquetage

Comment adaptons-nous ces exigences sur le terrain ?

- Au niveau du personnel
- Au niveau de la documentation
- Au niveau des locaux
- Au niveau des équipements
- Au niveau des matières premières et articles de conditionnement



Comment adaptons-nous ces exigences sur le terrain ?



Au niveau du personnel

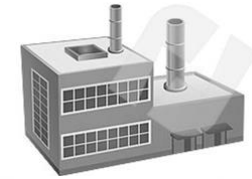
Erreurs, oublis et confusions

Au niveau de la documentation

Au niveau des locaux

Au niveau des équipements

Au niveau des matières premières
et articles de conditionnement





Oublis : exemple 1

MÉRIAL		DOSSIER DE LOT		Laboratoire de Toulouse			
⇒ Contrôler la conformité des étapes 1, 2, 3 et 4	(C) NC	03.09.10	10H20		
⇒ Contrôler avec l'IC chaque élément de la présentation et les viser (étape 5)	(C) NC	03.09.10	10H20	XXX	...		
☞ Autorisation de démarrage : après avoir contrôlé ces étapes remplir le tableau ci-contre	(C) NC	03.09.10	10H20	XXX	...		
ETAPE 7 : NOUVELLE PRESENTATION SUITE A UNE NON CONFORMITE				Conformité de l'étape	XXX		
<p>Cette étape est applicable uniquement en cas de reprogrammation des impressions ou modification/changement d'un ou plusieurs des AC de la présentation.</p> <p>⇒ En cas de non conformité, barrer l'élément non conforme sur la présentation, noter la mention "non utilisé" et viser. Dans la case observation noter la raison de la non conformité. Rééditer la page 8 pour la nouvelle présentation.</p> <p>◊ <u>Erreur d'impression des mentions variables</u></p> <p>☞ Détruire les éléments imprimés non conformes (machine, poste) ; Cocher la case correspondante :</p> <p>Etuis : <input type="checkbox"/> Etiquettes : <input type="checkbox"/> Autres : <i>M4</i></p> <p>☞ Reprogrammer les mentions variables</p> <p>◊ <u>Erreur d'utilisation d'un article</u></p> <p>☞ Eliminer et/ou évacuer l'élément non conforme (machine et poste) et réaliser un vide de chaîne partiel</p> <p>☞ Réaliser une nouvelle présentation après correction de la non conformité</p>							
				C / NC		
				C / NC		
				C / NC		
ETAPE 8 : NOUVELLE AUTORISATION SUITE A UNE NON CONFORMITE							
☞ Nouvelle autorisation de démarrage :				Conformité de l'étape	Date	Heure	Visa contrôleur
				C / NC

Cases non barrées



Erreur : exemple !

Ces prélèvements sont réalisés dans le local de conditionnement et transmis immédiatement au local de répartition. Ces prélèvements sont conservés dans un sachet identifié par une étiquette LIMS. Noter sur l'étiquette LIMS de chaque sachet la date, l'heure du prélèvement et le moment du prélèvement (D pour Début, M pour milieu, F pour Fin) et viser.

Remplir le tableau de suivi des prélèvements.

Prélèvements	Début	Milieu	Fin
Nombre de blisters prélevés	22	22	22
Date	09/09/16	09/09/16	09/10/09/16
Heure	15h30	2h10	18h15
Visa	GN	GN	GN

Rature non datée non visée

Noter le nombre de blisters prélevés côté conditionnement pour la pharmacothèque :66..... = Z1

Nota : Joindre une copie de cette page aux prélèvements pour le Laboratoire de Contrôle Qualité
Le paragraphe "réception informatique des échantillons par le bureau des étiquettes" n'est pas renseigné sur la copie.

Réception informatique des échantillons par le bureau des étiquettes

Date de réception : 12/09/2016

Visa : XXX

AUTRES PRELEVEMENTS REALISES

Nature : Quantité : = Z2 Visa :

NB : En cas d'impossibilité d'éditer les étiquettes LIMS, coller sur chaque sachet une étiquette portant les mentions suivantes : date, heure, n° batch, n° de lot, nombre de blisters et le moment du prélèvement (D, M ou F) et viser.

OBSERVATIONS

NA



La confusion : Exemple !



Numéro de lot Fabricant



Ré-étiquetage prestataire logistique

Erreur de ré-étiquetage chez le prestataire logistique

→ Risque de confusion, erreur de stock, difficulté en cas de rappel de lot, traçabilité faussée...

Comment éviter les oublis / erreurs et confusions ?!



Eviter les oublis et confusions !



Etre formé



Etre qualifié



S'aider de la documentation



Vérifier



Double Vérifier



Etre concentré



Demander conseil



Ne pas hésiter à poser des questions

Comment adaptons-nous ces exigences sur le terrain ?



Au niveau du personnel

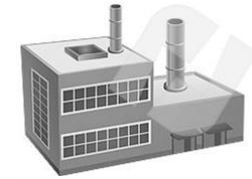
Contaminations

Au niveau de la documentation

Au niveau des locaux

Au niveau des équipements

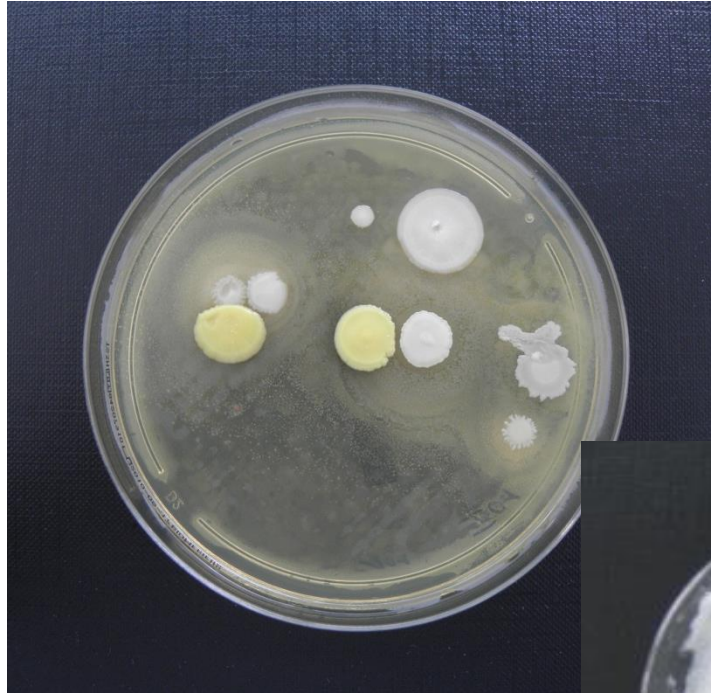
Au niveau des matières premières
et articles de conditionnement





Contamination : Exemple !

Microbienne



Contamination
moisissure et bactérie



La contamination : Exemples !

Matières indésirables



Présence d'un morceau de verre dans un flacon (mauvaise élimination lors d'une casse sur ligne)



Présence d'un moustique (l'insecte était déjà présent dans les bobines PVC du fournisseur)



Présence de poussière due à une accumulation de résidus au niveau de la machine

La contamination : Exemples !

Croisée



Dissolution de traces restées dans les endroits peu accessibles de l'outil de remplissage (porte-aiguille) par des projections de (produit suivant).



Présence d'un blister de 2.5 mg (comprimé vert) dans une boîte de 1 mg (comprimé bleu)

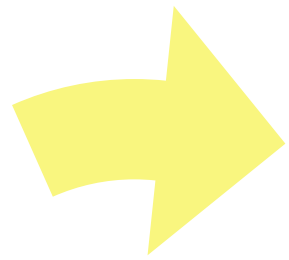
Comment éviter les contaminations ?!



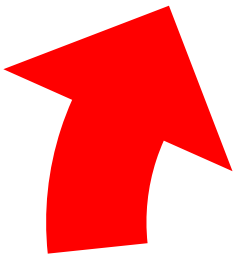
Les règles principales d'hygiène




 Port d'EPI
 (Equipements
 de Protection
 Individuelle)



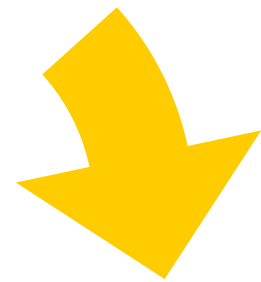

 Se laver les
 mains
 régulièrement



Ne pas manger,
boire, mâcher,
fumer en zone



Médicaments
personnels / Produits
cosmétiques interdits
en zone



Se déplacer
calmement en
zone
Pas de gestes
brusques



Pas de bijoux /
Maquillage en
zone



Comment adaptons-nous ces exigences sur le terrain ?

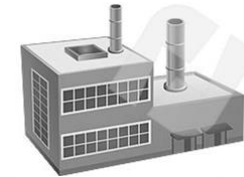
Au niveau du personnel



 Au niveau de la documentation



Au niveau des locaux



Au niveau des équipements

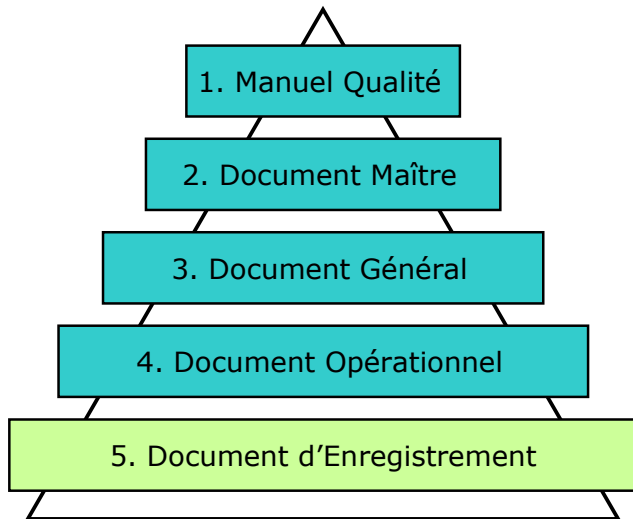


Au niveau des matières premières
et articles de conditionnement





Utilisation de la documentation Qualité



Pyramide documentaire

- ✓ Procédures maîtres, spécifications documentaires
- ✓ Procédures
- ✓ Modes opératoires, Spécifications techniques, protocoles, instructions, Modes opératoires de contrôle
- ✓ Formulaire, dossiers de contrôle, dossiers de lot, grilles de qualification, rapports





Oublis - erreurs : exemple !

Code :	2042259813	Batch :	361207	N° de lot :	F41404AW	Validité :	09/2013
Date de Fabrication du vrac :				14/09/2010	Prix :		na
Présentation :			ML RSA	Quantité lancée :		4032	
		Coordinateur	Cadre	Technicien QP	QP		
Dossier de lot	P2 et ensemble du dossier : Cohérence des heures	X		X			
	P2 : Préparation du dossier et vérification des données		X				
	Ensemble du dossier : Pagination et entêtes du dossier	X		X			
	P3, 14, 15, & 16 : Vides de chaîne (contrôle & réalisation)	X		X			
	P3 : Contrôles avant démarrage		X	X			
	P4 : Présentation initiale			X		X	
	P5 : Autorisation de démarrage	X		X			
	P6 : Cohérence du prélèvement PAV	X		X			
	P7 à 9 : Auto-contrôles étuis	X		X			
	P10 à 12 : Auto-contrôles barquettes	X		X			
P13 : Auto-contrôles caisses	X		X				
P17 : Relevé de palettisation		X	X		X		
Bilan Oracle	Statut des composants		X			X	
	Cohérence n° de lot et consommation	X	X				
	Quantité produite / déclarée	X	X			X	
	Ingrédients non-conformes					X	
Documents	Vérification présence FE (Production, CQ, Magasin, ...)		X	X		X	
	Vérification FE					X	
	Cohérence de la documentation (Bilans, Dossier de lot, ...)			X		X	
	Présence autres documents (Demande de changement, ...)		X			X	
Date	27/09/10	27/09/10	28.09.10	06/10/10			
Visa	UCO	FMY	B-E	J-L			
Observations :	Vide 1 PAV Bac : cell 07-066 28.09.10						

Signature et date à l'encre noire

Comment éviter les oublis / les erreurs ?





Utiliser et respecter la documentation qualité !

Règles documentaires à appliquer :



Faire ce qui est écrit



Ecrire ce que l'on fait (*de manière claire et lisible*)



Renseigner les documents en temps réel
(*en remplissant tous les champs « au fil de l'eau »*)



Ne pas utiliser de documents intermédiaires, **type brouillon ou post-it.**



Utiliser les **bonnes versions** des documents



Utiliser de l'encre bleue et **ne pas masquer** les données erronées (*blancs correcteur, surcharges...*)



Avoir des documents **tenus à jour**



Comment adaptons-nous ces exigences sur le terrain ?

Au niveau du personnel



Au niveau de la documentation



Au niveau des locaux

Règles principales de nettoyage

Au niveau des équipements



Au niveau des matières premières
et articles de conditionnement









Comment nettoyer correctement un local ?





Respecter les règles principales de nettoyage

-  Le nettoyage doit s'effectuer de la zone la plus propre vers la zone la plus sale.
-  Il est nécessaire de nettoyer le plafond avant les murs, mobiliers et matériels, et de terminer par les sols. Les sols doivent être nettoyés à reculons.
-  Le nettoyage doit se terminer par les sas.
-  Les parois verticales se nettoient ou se désinfectent de haut en bas.
-  Les surfaces horizontales se nettoient du fond vers la sortie.
-  Utiliser un support de nettoyage par zone de travail (seau, balai...).

Comment adaptons-nous ces exigences sur le terrain ?

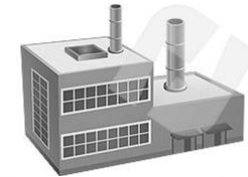
Au niveau du personnel



Au niveau de la documentation



Au niveau des locaux



Au niveau des équipements

Qualification – Validation –

Service maintenance



Au niveau des matières premières
et articles de conditionnement



Comment éviter les dysfonctionnements d'équipements ?



Qualification – Validation des équipements



SYSTEME

QUALIFICATION

VALIDATION

Équipement
Installation
Ligne de production
Outil de production

Démarche
Procédé
Méthode
Manière de faire

Démarches complémentaires visant la libération d'un produit de Qualité et Efficace !

NOM DU DOCUMENT (ABREVIATION)	DEFINITION
Plan De Validation (PDV)	Document qui décrit le projet, les acteurs et la méthodologie utilisée pour les étapes de qualification/validation.
Qualification de Conception (QC)	Conception proposée du système convient aux usages auxquels il est destiné.
Qualification d'Installation (QI)	Système tel qu'installé ou modifié, est conforme à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant.
Qualification Opérationnelle (QO)	Système tel qu'installé ou modifié, fonctionne comme prévu.
Qualification de Performance (QP)	Système tel qu'installé ou modifié, est en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible.



L'Analyse de Risque permet de définir le niveau de qualification nécessaire d'un système :
QI ou QI+QO ou QI+QO+QP

Différents types de maintenance



**MAINTENANCE
PREVENTIVE**

On s'assure que les équipements ne se dégradent pas ou modifiés dans le temps et qu'ils satisfont toujours aux exigences de validation



Opération de routine destinée à entretenir et vérifier les équipements et les locaux.

**MAINTENANCE
CORRECTIVE**



Opération exécutée après détection d'une panne et destinée à remettre un bien dans un état dans lequel il peut accomplir une fonction requise

Comment adaptons-nous ces exigences sur le terrain ?

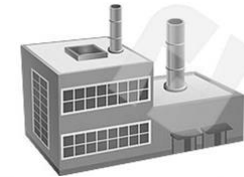
Au niveau du personnel



Au niveau de la documentation



Au niveau des locaux



Au niveau des équipements



**Au niveau des matières premières
et articles de conditionnement**





Dégradations : Exemples !

Au niveau du stockage des matières premières et articles de conditionnement



374
#00019C

Comment éviter les dégradations des matières premières et/ou articles de conditionnement ?





Eviter les dégradations



Règles de réception matières premières et articles de conditionnement

→ *Contrôle n° de lot, identification du produit réceptionné, étiquetage, bon de livraison et certificat ...*



Règles de stockage

→ *FIFO (First In First Out), FEFO (First Expired First Out), gestion des accès, protection des matières premières et articles de conditionnement, ...*



Règles d'expédition de produit fini

→ *Étiquetage, ségrégation, logiciel de gestion logistique, ...*

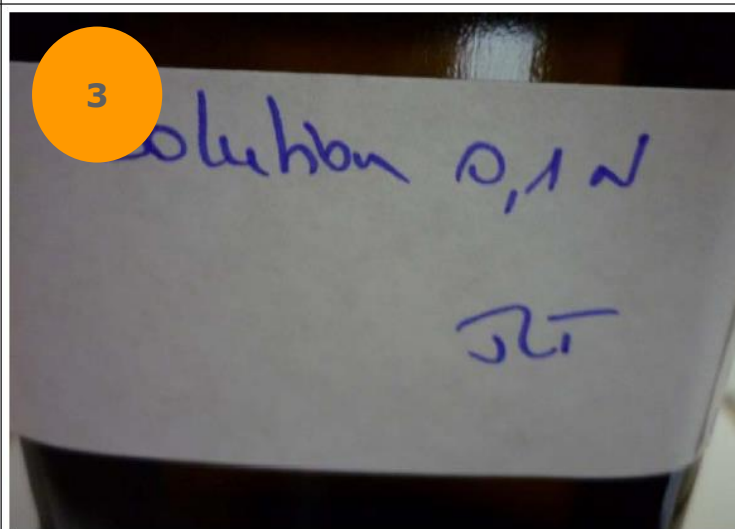
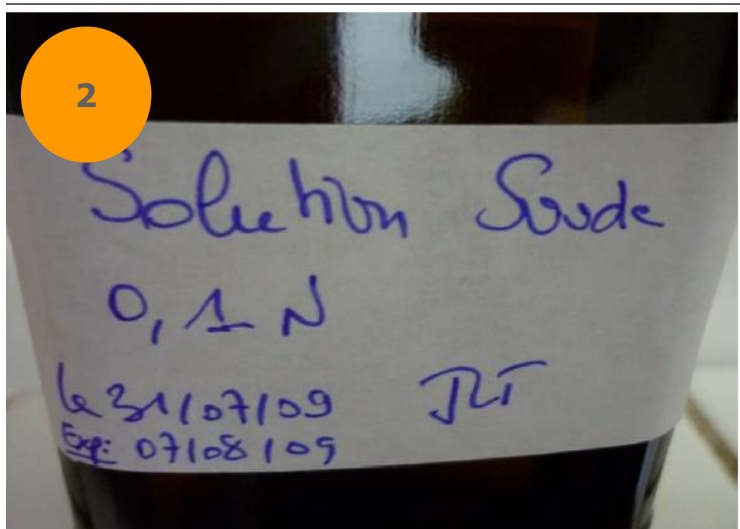
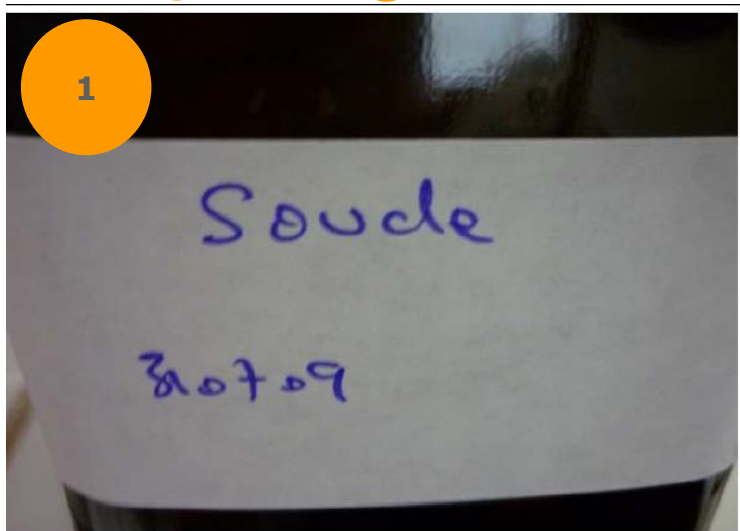
Questions / Réponses

Etape 2

Quelles sont les mesures à prendre pour éviter les erreurs, les oublis, les contaminations, les confusions ?



Laquelle de ces 3 images a un étiquetage correct ? Pourquoi



Zoom sur les règles d'étiquetage

MAIS AUSSI ...



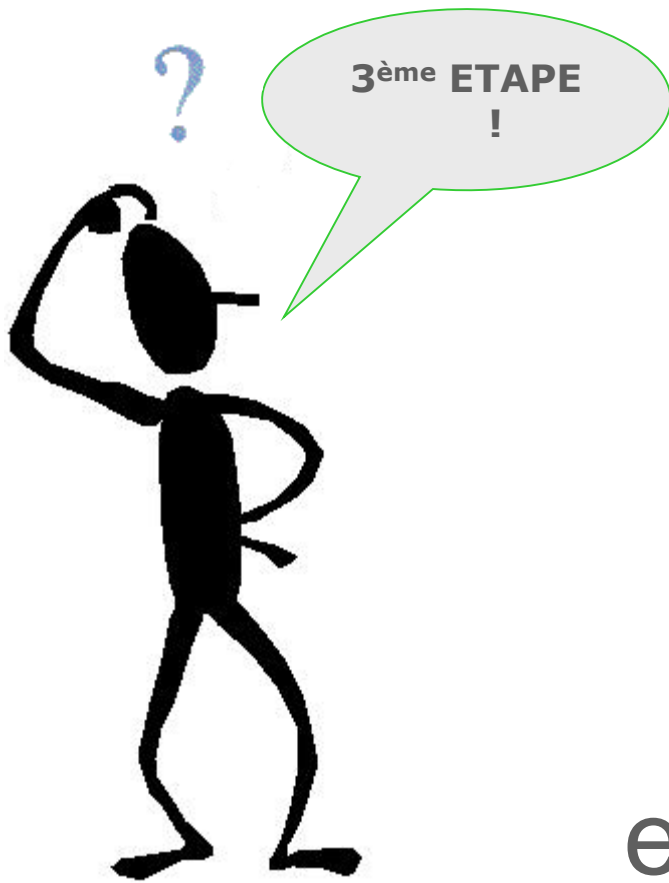
Toujours identifier les produits et leur contenant



Identifier le contenant et non le couvercle ou le bouchon (*qui peuvent être interchangeables*)



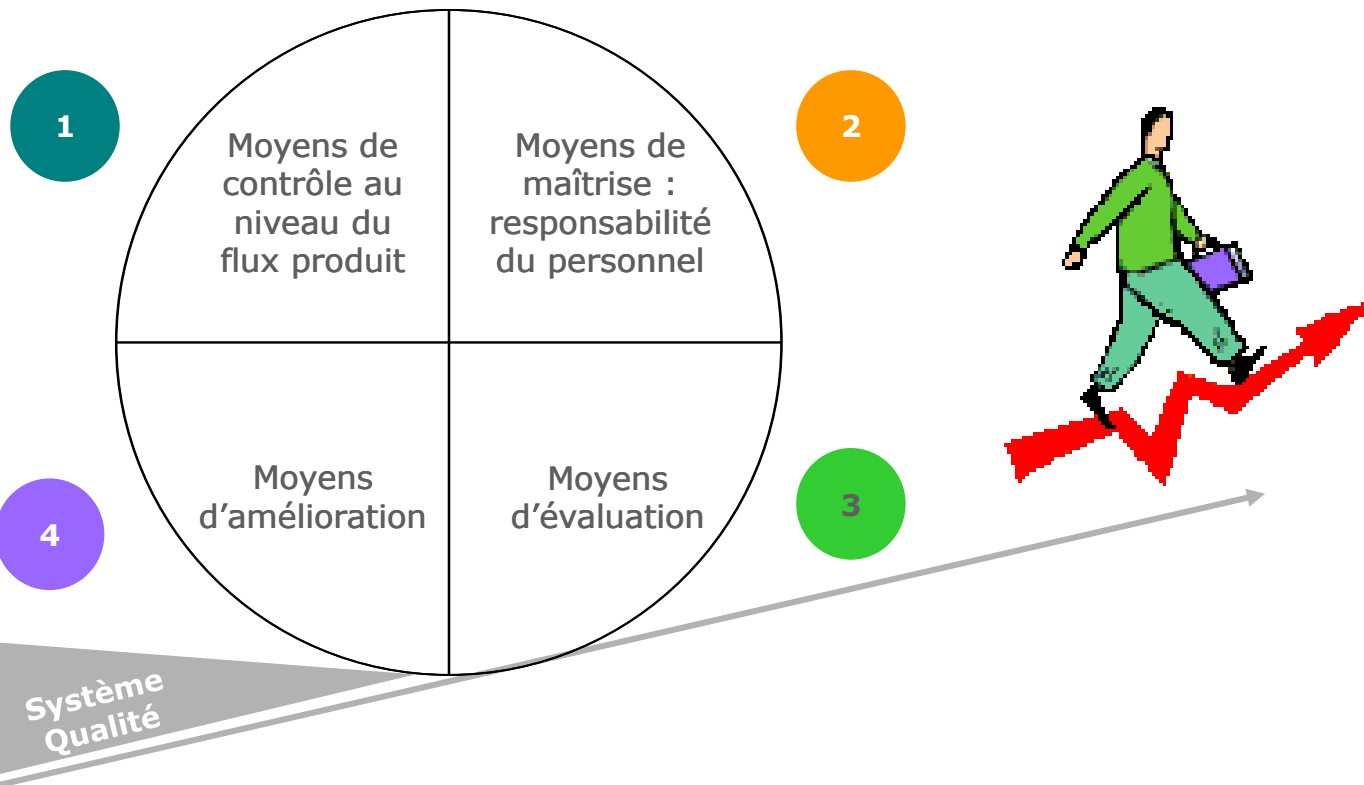
Ne jamais coller une nouvelle étiquette sur une ancienne



Quels sont les
moyens
de contrôle,
de maîtrise,
d'évaluation
et d'amélioration
sur le terrain ?



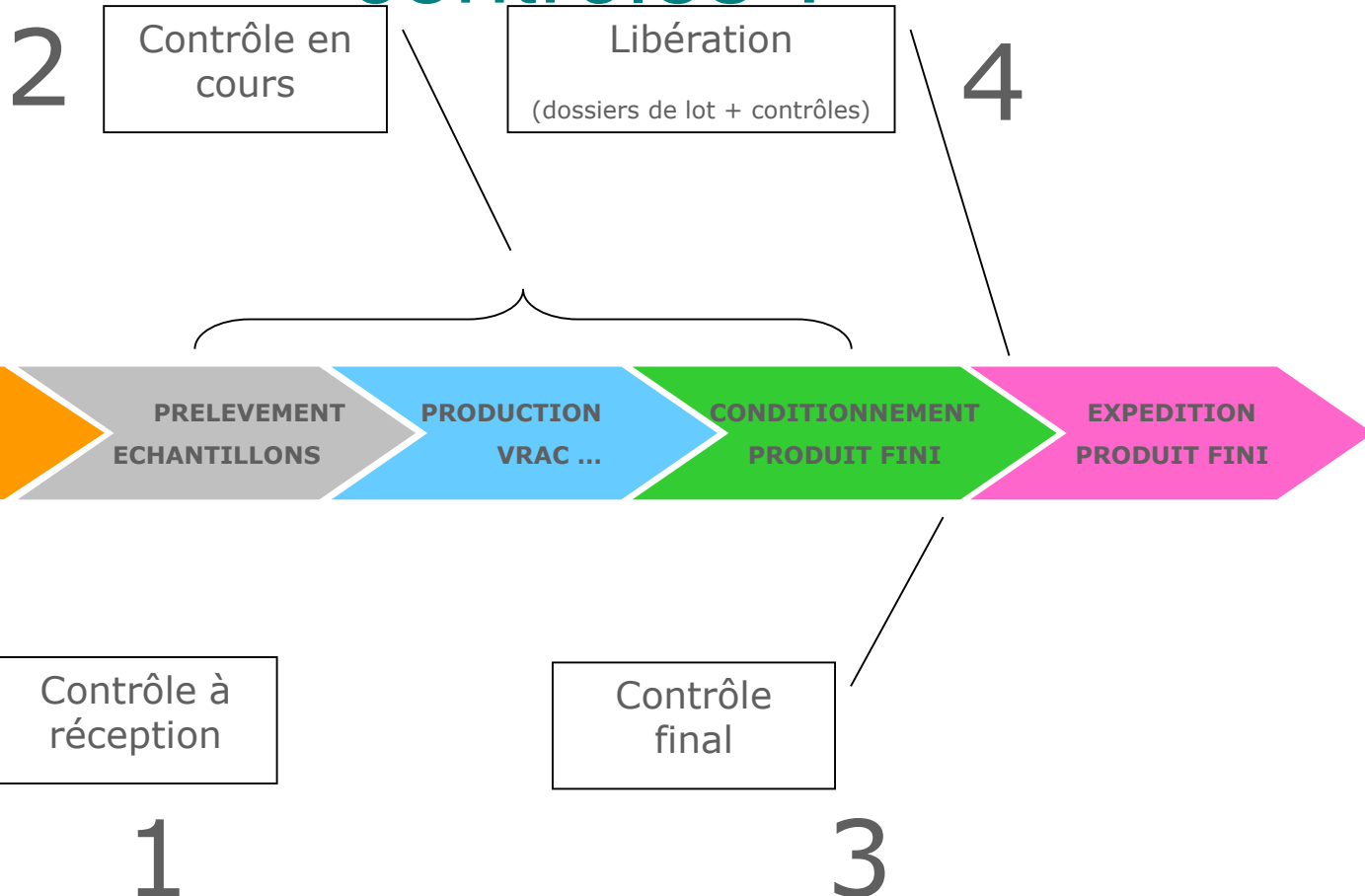
Respecter les BPF/cGMP pour...



... Une entreprise en constante amélioration !

1

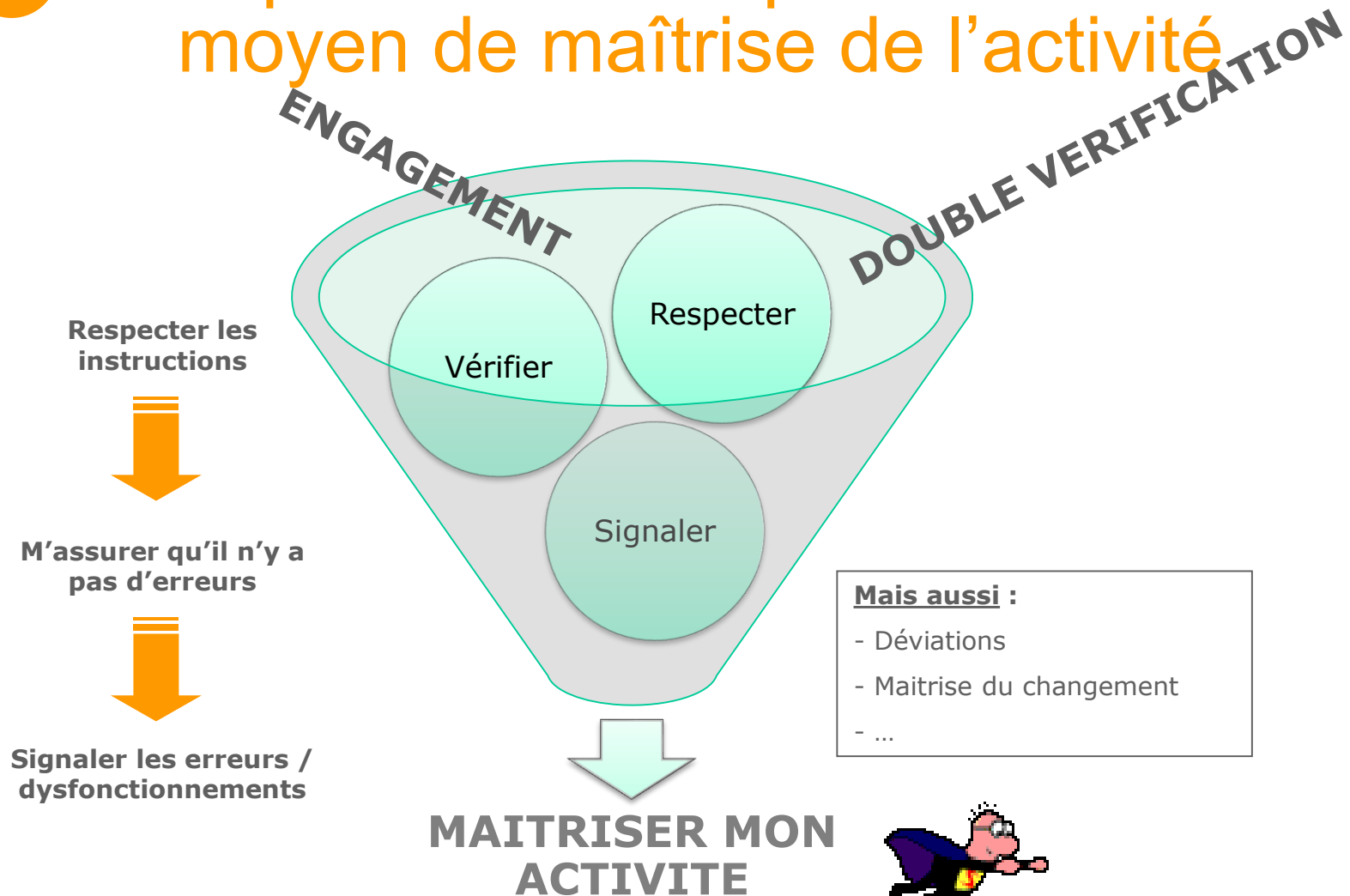
Le flux produit : les points de contrôles ?



- 1 et 3 = par le service Contrôle Qualité
- 2 = par le Contrôle Qualité et par la production (*In Process Control*)
- 4 = Libération par la Responsabilité Pharmaceutique



Responsabilité du personnel : un moyen de maîtrise de l'activité



"Errare humanum est, perseverare diabolicum"

« Il est humain de se tromper, persévérer [dans l'erreur] est diabolique ».

Les moyens d'évaluation



Inspections

Audits
internes et
externes

Les autorités compétentes
contrôlent le **respect des
dispositions législatives et
réglementaires**

Auto-
inspections

Le service Qualité évalue la
**conformité aux GMP
européennes et américaines** et
de **contrôler** la mise en œuvre et le
respect de ces référentiels

Les services/départements
vérifient la **correcte application des
référentiels Qualité** (procédures,
instructions ...)

**Identifier les faiblesses et les écarts par
rapport à un référentiel donné pour apporter
des corrections voire des améliorations**

Cas particulier des inspections américaines

- 🌀 **Pre-approval inspection (PAI)**: avant d'obtenir l'agrément par la FDA*
- 🌀 **Post-approval** : une fois le produit commercialisé sur le marché américain
- 🌀 **Full cGMP** : inspection d'un site dans son intégralité

Les inspections FDA sont généralement menées par :

- un membre aux connaissances généralistes
- un membre expert choisi en fonction de la forme pharmaceutique inspectée

Inspection FDA → Méthodologie « **6 Systèmes** »

- Système **Qualité**
- Système **Bâtiments et équipements**
- Système **Matières**
- Système **Production**
- Système **Conditionnement et étiquetage**
- Système **Laboratoire de Contrôle**

*FDA: *Food and Drug Administration*

4

D'après vous quels sont les moyens d'amélioration en place sur le site ?



LES BILANS

Revue gamme

Revue produit

Analyses de tendances

Bilan Qualité Annuel
(Site Quality Review)

Réunions de service/
de département

ENGAGEMENTS de la Direction

Politique QSE

Objectifs QSE

LES OUTILS

5M

5S

5 pourquoi

QOQCP

Brainstorming

Analyses de risque

Actions correctives et
préventives (CAPA)

+QDCI

Questions / Réponses

Etape 3

Quelle affirmation est exacte ?



1

- Les matières premières ne sont contrôlées qu'au moment où elles sont approchées en zone de production

2

- Le contrôle en cours de production est assuré exclusivement par le laboratoire de contrôle qualité

3

- Le contrôle final a pour but de s'assurer que le Produit Fini est conforme aux spécifications



Et vous ?

Avez-vous des questions ?

Fin de la présentation

Place aux ateliers !



Quel est l'objectif des BPF/cGMP ?



- Définir les règles d'hygiène pendant la production de médicaments



- Garantir la qualité des médicaments



- Protéger la santé du personnel contre la toxicité des produits manipulés

Que signifie l'abréviation A ?



- Agence Médicale du Médicament



- Autorisation de Marché Médical



- Autorisation de Mise sur le Marché

Dans la réglementation européenne quelles conditions faut-il remplir pour produire des médicaments?



- Avoir une autorisation d'ouverture, être conforme aux BPF et disposer d'une AMM



- Etre conforme aux BPF et être certifié ISO 9001



- Avoir une autorisation d'ouverture et être certifié ISO 9001



Quelles sont les mesures à prendre pour éviter les erreurs, les oublis, les contaminations, les confusions ?



Etre formé

Etre qualifié

S'aider de la documentation

Suivre les instructions

Utiliser des check-lists

Ne pas hésiter à demander conseil, poser des questions

Respecter les règles d'habillage

Appliquer des règles strictes d'hygiène

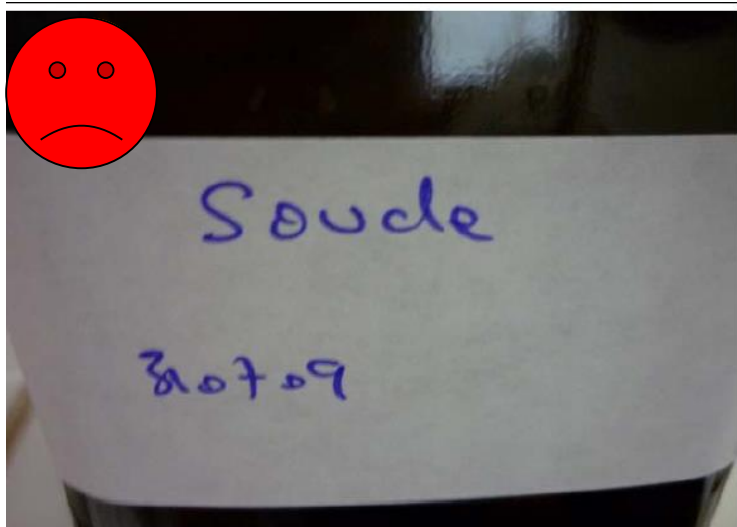
Nettoyer/Désinfecter correctement

Suivre les règles d'étiquetage

Etre concentré

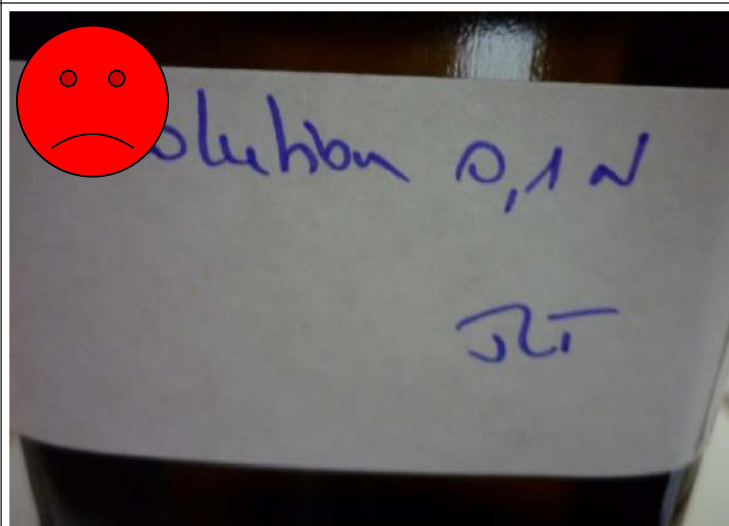
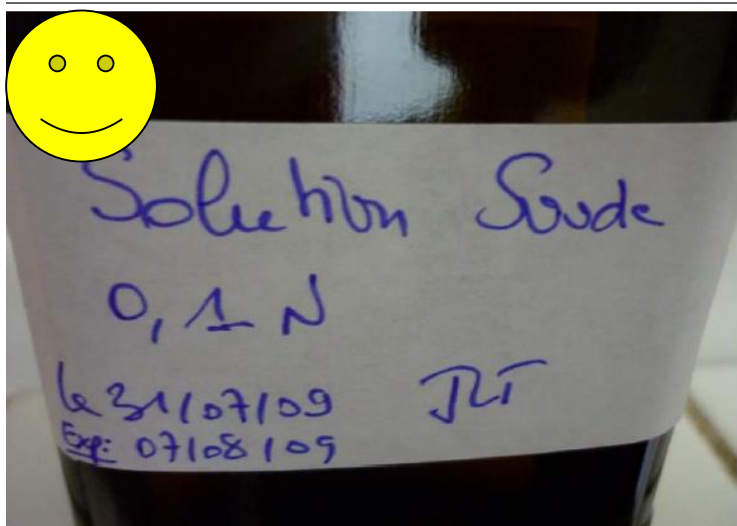
Double vérifier

Laquelle de ces 3 images à un étiquetage correct ? Pourquoi



Toujours identifier son contenant (avant de la remplir) :

- nom/nature du produit
- concentration/dilution
- initiales du manipulateur
- date



Quelle affirmation est exacte ?



- Les matières premières ne sont contrôlées qu'au moment où elles sont approchées en zone de production



- Le contrôle en cours de production est assuré exclusivement par le laboratoire de contrôle qualité



- Le contrôle final a pour but de s'assurer que le Produit Fini est conforme aux spécifications



Le dossier d'AMM

Le dossier d'AMM est constitué de 4 parties :

Partie 1 : informations administratives

Partie 2 : Qualité produit fini, formulation, contrôles, stabilité, processus de fabrication, matières premières, spécifications...

Partie 3 : Innocuité (comment fonctionne la molécule active, quels effets toxiques peut-elle avoir ?)

On appréhende 5 domaines d'innocuité :

- **la marge de sécurité** par rapport à la dose recommandée et au rythme de la prise du traitement pour que ce soit inoffensif pour l'animal.
- **La manipulation** (à quel niveau d'exposition le consommateur est exposé au produit de son animal, et la détermination de la DES cad dose sans effet pharmacologique)
- **Le consommateur** (détermination de la concentration du produit restant dans les tissus (lait de vache, muscle...) → détermination d'un tps d'attente avant consommation des produits)
- **L'environnement** (Détermination de la concentration potentielle dans l'environnement = PEC = Predictive Environmental Concentration. Deux niveaux d'étude : type de la molécule, en effet la vitamine n'a pas le même risque qu'un antiparasitaire et l'impact de la molécule dans les sols, les insectes, les vers de terre qui permettent l'aération des sols, les poissons et les oiseaux. Si un risque est identifié, le produit n'est pas accepté.)
- **Le processus industriel** (le médicament peut-il avoir des impacts sur la fabrication d'un produit de consommation (par exemple un impact sur la fermentation lactique des yaourts, maturation des saucissons, coloration jaune des cuirs...)

Partie 4 : Efficacité (mode d'administration, le rythme, la durée de traitement, type de germe, la quantité, détermination des doses...)



Comment me laver correctement les mains ?



1

Mouillez-vous les mains avec de l'eau



2

Versez du savon dans le creux de votre main



3

Frottez-vous les mains de 15 à 20 secondes : les doigts, les paumes, le dessus des mains et les poignets



4

Entrelacez vos mains pour nettoyer la zone entre les doigts



5

Nettoyez également les ongles



6

Rincez-vous les mains sous l'eau



7

Séchez-vous les mains si possible avec un **essuie-main** à usage unique



8

Fermez le robinet avec l'**essuie-main** puis jetez-le dans une poubelle





Le port des EPI : l'habillement

L'habillement permet de protéger :

- Le personnel (*risque de brûlure, contact avec un produit nocif,...*)
- Le Produit (*en limitant l'apport de contaminants venant de l'extérieur et l'émission de contaminants portés par le personnel*)

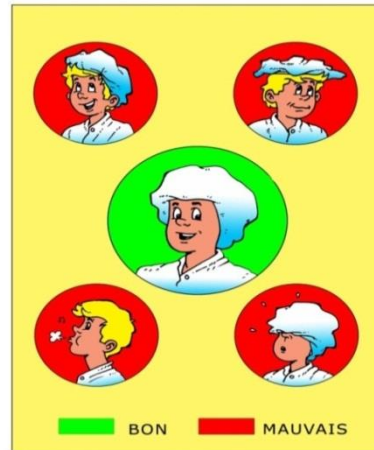
La tenue doit être : adaptée / en bon état / propre / correctement portée



Soyez vigilants au **respect du séquençage d'habillement** défini dans votre secteur ainsi qu'aux **consignes concernant le port des bijoux**.



Le port de la charlotte



Le port du masque



LA CHARLOTTE doit :

- **Etre positionnée avant la tenue** dans les zones à risques pour le Produit,
- **Couvrir entièrement** les cheveux et les oreilles,
- Etre **mise à chaque entrée** en atelier et **jetée à chaque sortie** !