

AFSSAPS

Direction des Laboratoires et des Contrôles

Mise en application de la Norme ISO 17025 : exemple de la DLC

*Agence française
de sécurité sanitaire
des produits de santé*



Pierre-Antoine BONNET Directeur du site de Vendargues pierre-antoine.bonnet@afssaps.sante.fr

Sylvie LEFRANCOIS Responsable qualité du site de Vendargues sylvie.lefrancois@afssaps.sante.fr

L'expérience de la DLC



Engagements stratégiques

Direction

Politique qualité
Moyens
Soutien

Responsable qualité

Coordonne le projet qualité
Assure la gestion documentaire
Forme et informe sur le système qualité
Supervise et participe aux audits internes
Prépare les revues du système

Equipe de management

Installe le système qualité
Est responsable de l'aboutissement et du suivi

Auditeurs

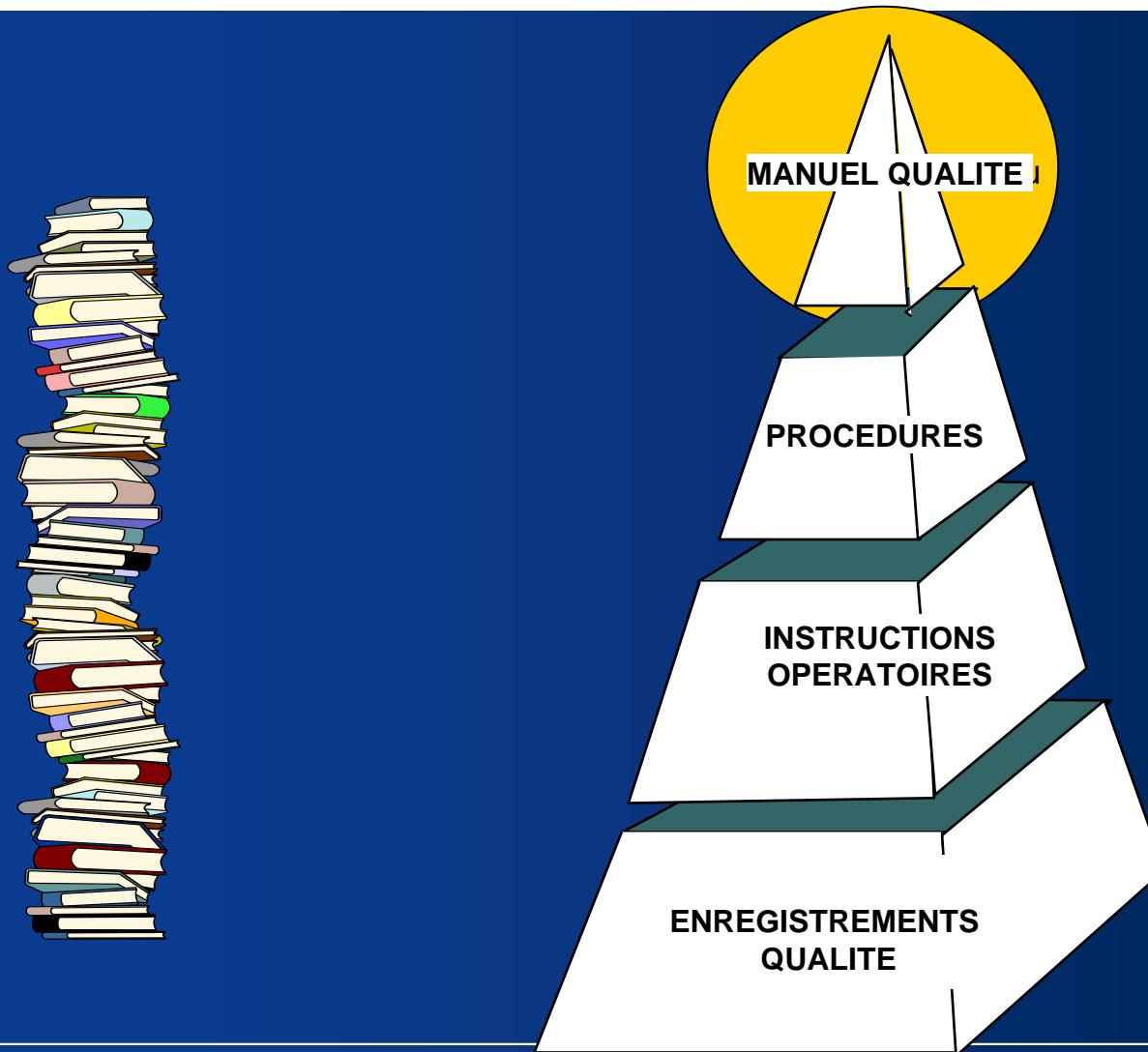
Mesurent l'efficacité du système

Agents

Adhèrent au projet
Contribuent et participent à sa mise en place et à son suivi

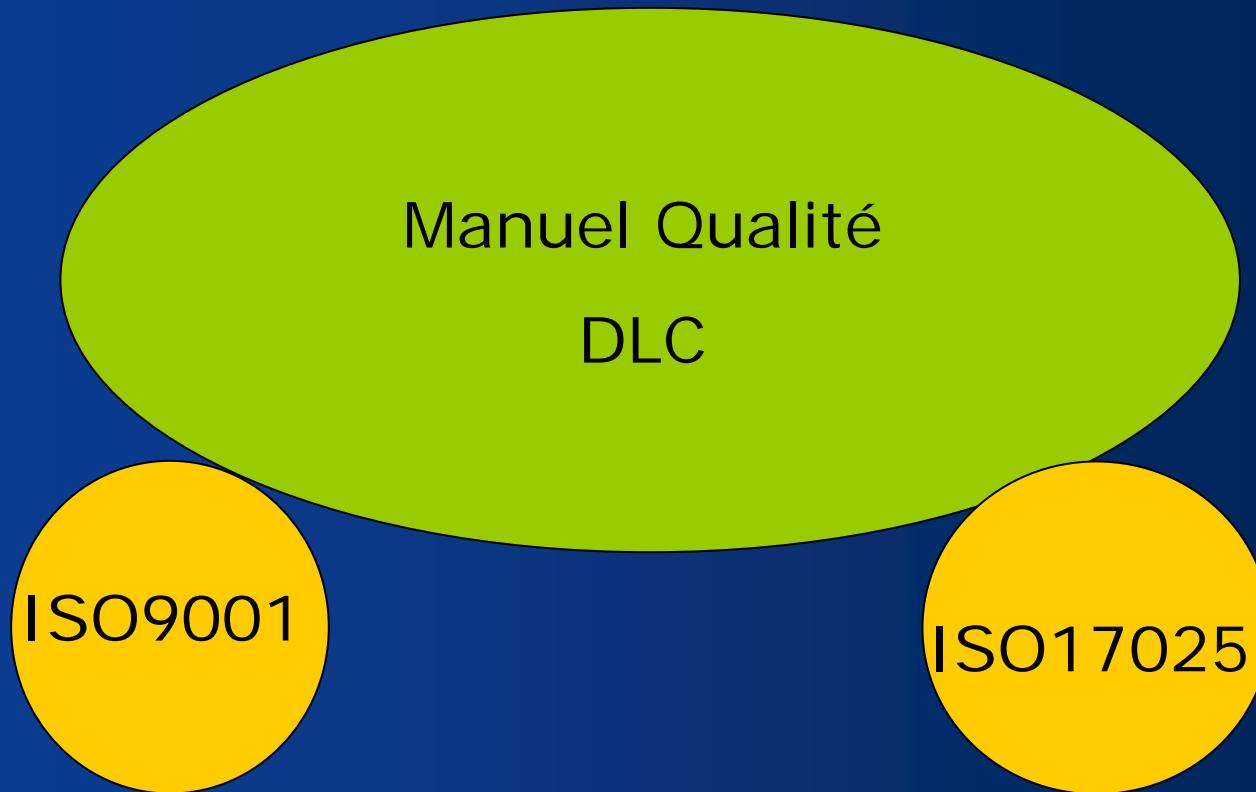


Manuel Qualité DLC

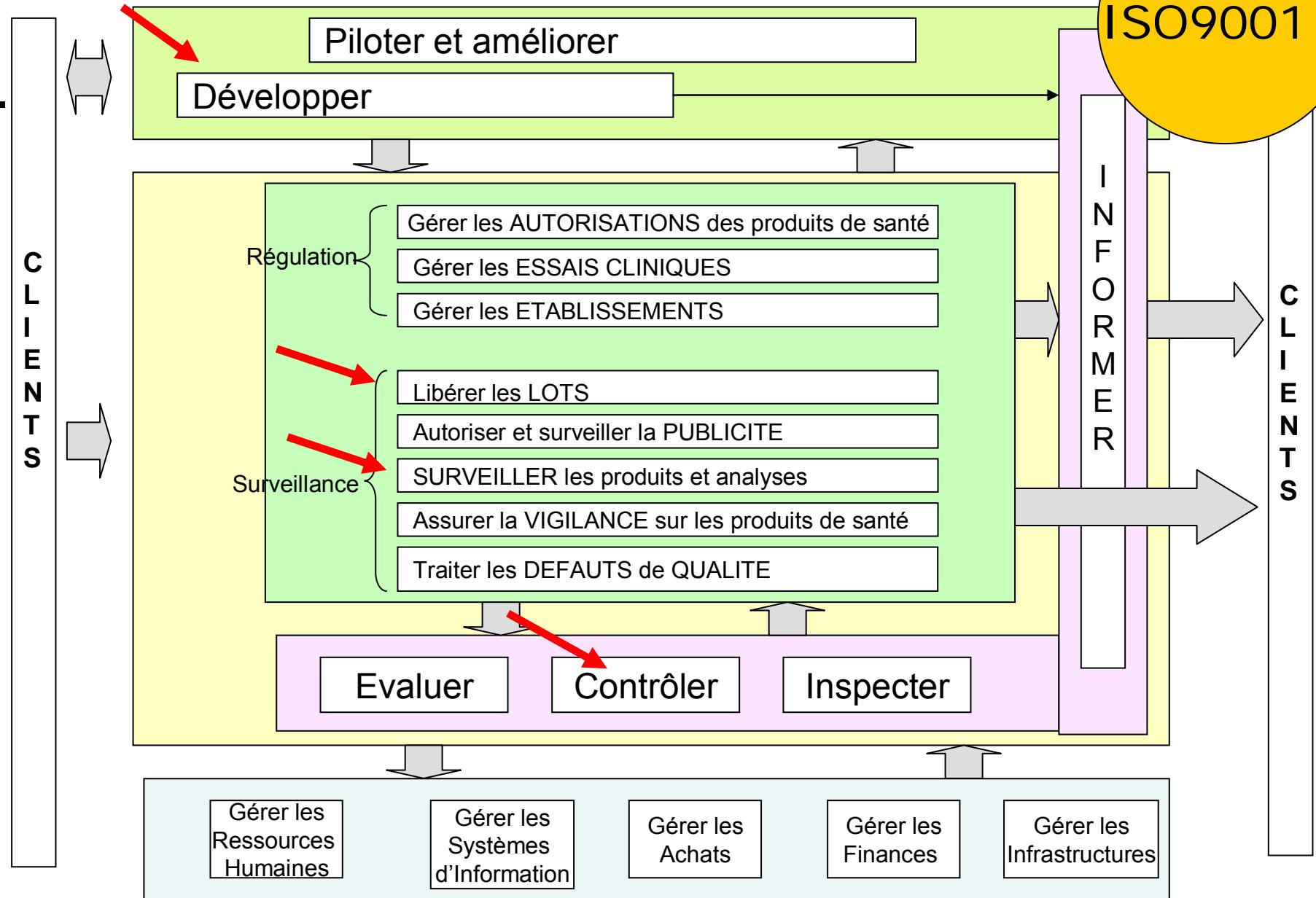


Manuel Qualité DLC

Lien ISO 9001 / ISO 17025



Cartographie des processus de l'Agence



Système Qualité DLC ISO 17025



- Partie organisation,
- Partie technique.



Manuel Qualité DLC

Lien ISO 17025



CHAPITRE	TITRE DU CHAPITRE	ISO 17025
1	INTRODUCTION	
1.1	Présentation et organisation de la DLC au sein de l'AFSSAPS	4.1
1.2	Les missions de la DLC	
1.3	Positionnement européen de la DLC	4.4 4.7
1.4	Positionnement international de la DLC	
1.5	Contextes dans lesquels s'effectuent les activités de la DLC	
2	RESPONSABILITE DE LA DIRECTION	
2.1	L'engagement de la Direction	
2.2	Vision et valeurs fondamentales	4.2 4.7 4.10
2.3	Planification et suivi	
2.4	Services au client	4.15
2.5	Revues de Direction	
3	SYSTEME DE MANAGEMENT	
3.1	Généralités	4.3 4.13
3.2	Exigences relatives à la documentation	



Manuel Qualité DLC

Lien ISO 17025



CHAPITRE	TITRE DU CHAPITRE	ISO 17025
4	MESURE, ANALYSE ET AMELIORATION	4.10 4.9 4.11 4.8 4.12 4.14
4.1	Anomalies et actions correctives	
4.2	Réclamations	
4.3	Risques d'anomalie et actions préventives	
4.4	Audits internes	
5	MANAGEMENT DES RESSOURCES SUPPORT	
5.1	Ressources humaines	4.1 5.2
5.2	Infrastructures et environnement de travail	5.3
5.3	Equipement	5.4.7 5.5 5.6
5.4	Achats de produits et matériels consommables	4.6
5.5	Echantillons présentés à l'essai	5.7 5.8

ISO17025

Manuel Qualité DLC

Lien ISO 17025



CHAPITRE	TITRE DU CHAPITRE	ISO 17025
6	REALISATION DES CONTROLES	
6.1	Traitements des demandes	4.4
6.2	Méthodes d'essai	4.5 5.4 5.9
6.3	Rapport sur les résultats	4.13 5.10
7	ANNEXES	/
7.1	Liste des abréviations	
7.2	Historique du manuel qualité	/
7.3	Liste des procédures DLC en application	



ISO 17025 Exemple DLC

Points du MQ traités dans cet exposé



- 1. Responsabilité de la Direction**
- 2. Mesure, analyse et amélioration**
- 3. Management des ressources support**
- 4. Réalisation des contrôles**



Responsabilité de la Direction



- 1. Engagement de la Direction**
- 2. Planification et suivi**
- 3. Services au client**
- 4. Revue de direction, bilans**



1 - Engagement de la direction

Politique qualité :

**Mise en œuvre et respect du système qualité
décrit dans le Manuel.**



1 - Engagement de la direction

La Direction des Laboratoires et des Contrôles (DLC) est une direction de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Cette direction a pour mission de réaliser toutes les actions de contrôle en laboratoire des produits de santé et de participer à l'établissement de la Pharmacopée.

Pour mener à bien ces actions en matière de qualité, la Directrice des Laboratoires et des Contrôles déclare formellement sa volonté d'accorder les moyens et le soutien nécessaires pour mettre en place, gérer et développer un système de management applicable à l'ensemble des laboratoires de la DLC dans la logique de la stratégie qualité menée par la Direction Générale de l'AFSSAPS et la Direction Européenne de la Qualité du Médicament.

Son objectif est de garantir la fiabilité des contrôles faits par les laboratoires de l'AFSSAPS, de créer des méthodes de travail fondées sur des processus bien établis afin de faire reconnaître la compétence des laboratoires sur le plan national, européen et international. La reconnaissance mutuelle des contrôles faits par les laboratoires du réseau européen des laboratoires de contrôle des médicaments est un enjeu global de l'approche qualité.

Afin de satisfaire ces objectifs, je prend l'engagement :

- de m'appuyer sur le système qualité de la DLC,
- de motiver et de sensibiliser à la qualité l'ensemble du personnel scientifique, technique et administratif de la direction afin que les documents constitutifs le système qualité et en particulier le manuel qualité, soient connus et appliqués,
- d'optimiser au mieux les moyens : structures, méthodes de travail, en développant l'approche thématique et les processus afférents,
- de définir nos clients et leurs attentes,
- d'assurer le maintien de notre qualité au niveau requis pour les laboratoires officiels de contrôle des médicaments européens, sur la base du référentiel ISO 17025.

Je m'engage à faire appliquer cette politique et :

- je charge chaque directeur scientifique de site, chaque adjoint et responsable administratif, chaque responsable d'unité et chaque responsable qualité de site, de prendre toutes les dispositions nécessaires au niveau opérationnel pour mettre en œuvre et assurer le respect du système décrit dans le manuel qualité,
- Je m'appuie sur le coordinateur qualité de la direction , lui délègue la gestion quotidienne du système qualité, le charge de coordonner les objectifs en matière de qualité, de vérifier qu'ils sont atteints et en adéquation avec la stratégie qualité de l'AFSSAPS.

L'objectif principal est de maintenir, par la voie d'audits externes réguliers (DEQM, OMS...) sur nos trois sites, la reconnaissance de l'ensemble de nos compétences en matière de contrôle en laboratoire des produits de santé. La réussite de cet objectif passe par le développement des audits internes, la participation à des études collaboratives et l'utilisation d'indicateurs d'efficience et de performance.

Marie-Hélène TISSIER
Directrice des Laboratoires et des Contrôles

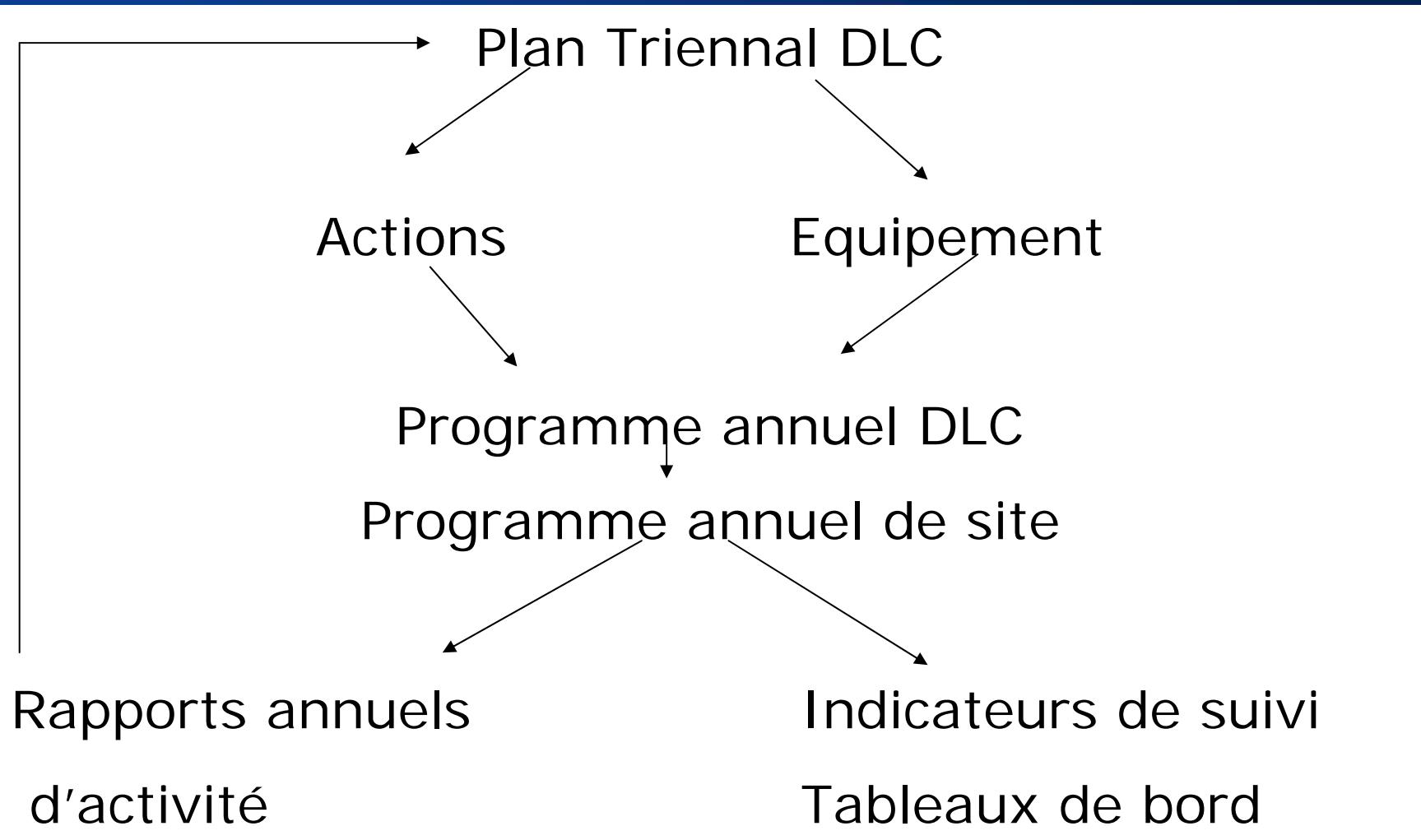
Contexte

Engagements
Moyens

Objectifs



2 - Planification et suivi





Programme d'activité Site de Montpellier

Programmes annuels d'activité Cadrage et orientations générales de la DLC

Cadrage quantitatif

2006: 1000 BA

Médicaments chimiques :	550 BA (220 génériques)
Matières premières:	180 BA
Cosmétiques:	150 BA
DM, Biocides, Tatouages:	100 BA
Divers:	20 BA



Programme d'activité Site de Montpellier

Cadrage qualitatif

Médicaments chimiques

- suivi des analyses non-conformes
- médicaments européens (CAP et MRP)
- enquêtes spécifiques (Analyse de risque)
anticancéreux, antirétroviraux...
- programmes de santé publique
Biotox, Piratox, Grippe aviaire...
- contrôle des génériques
- radiopharmaceutiques
- urgences (20 % environ)

Cosmétiques, Dispositifs médicaux, Biocides...

Programmes de R&D: Développements de méthodes



Bilan d'activité 2006

Site de Montpellier

1001 Bulletins d'Analyse

Médicaments chimiques	:	536 BA	351 Produits finis
Génériques	:	232	205
CAP / MRP	:	55	27
Matières premières:		162 BA	<i>(125 génériques)</i>
Cosmétiques:		129	
Encres de tatouage:		38	
Dispositifs médicaux:		64	
R & D:	39 protocoles d'étude	335 rapports d'essais	



Bilan des activités: suivi par indicateurs

(Exemple de suivi Janv – Sept 2007)



	MEDICAMENTS CHIMIQUES <u>NON</u> GENERIQUES	MP CHIMIQUES <u>NON</u> GENERIQUES	MEDICAMENTS CHIMIQUES GENERIQUES	MP CHIMIQUES GENERIQUES	TATOUAGES	COSMETIQUES
JAN.	2	0	11	0	0	0
FEV.	27	2	6	19	1	7
MARS	34	1	3	3	0	6
AVR.	12	0	31	2	0	11
MAI	3	2	10	25	0	7
JUIN	49	0	56	26	0	38
JUIL.	52	0	31	9	1	25
AOUT	56	0	28	21	0	85
SEPT.	16	2	46	9	0	69
	251	7	222	114	2	248



3 - Services au client

- Définir les clients et leurs attentes
- Communiquer et échanger pour apprécier leur satisfaction

SURVEILLANCE DU MARCHE

PRODUITS	CLIENTS	ATTENTES
TOUS PRODUITS DE SANTE =	INDUSTRIELS EFS	<ul style="list-style-type: none"> - Expérience et technicité de haut niveau - Connaitre les bases réglementaires - Connaitre les programmes de contrôle - Connaitre les résultats des contrôles - Connaitre les protocoles de contrôle - Avoir un débat contradictoire en cas de non-conformité
MEDICAMENTS (chimiques, biotechnologiques, biologiques)	AUTORITES NATIONALES HOPITAUX PRESCRIPTEURS PUBLIC	<ul style="list-style-type: none"> - Faire des contrôles pour contribuer à vérifier la qualité et la sécurité d'emploi des produits - Cibler les contrôles en fonction de thèmes prioritaires de santé publique - Apporter dans des délais raisonnables une réponse aux demandes urgentes - Initier des mesures en cas de non-conformité - Informer sur les contrôles faits - Initier des alertes en cas de besoin
COSMETIQUES	DEQM	<p>Participer aux contrôles coordonnés pour les produits ayant une AMM européenne (CAP/MRP) : contribuer à la surveillance du marché européen</p>
DM	DEQM	<p>Contribuer aux travaux de la pharmacopée européenne : références, standards, méthodes ou commissions, groupes de travail</p>
PSL	DEQM	<p>Faciliter la reconnaissance mutuelle des contrôles : études collaboratives, audits, système qualité</p> <p>Participer aux activités du réseau des OMCLs</p>
PLANTES	PAYS –TIERS	<ul style="list-style-type: none"> - Répondre à des demandes de contrôle ne pouvant être faites sur place - Former des cadres et techniciens - Faire des audits ou des visites techniques - Piloter la mise en place de réseaux de LNCQs
NUTRITION	OMS	
HOMEOPATHIE	Autres directions de l'AFSSAPS	<ul style="list-style-type: none"> - Répondre à leurs besoins de contrôle - Contribuer à la rédaction de textes - Apporter une expertise spécifique - Fournir des éléments d'action à l'inspection et à l'évaluation
BIOCIDES		



4 - Revue de Direction

- Gestion documentaire
- Anomalies et actions correctives, actions préventives
- Réclamations clients
- Dérogations
- Audits internes
- Audits externes
- Essais collaboratifs
- Formations
- Recommandations pour l'amélioration





4 - Revue de direction réunions périodiques



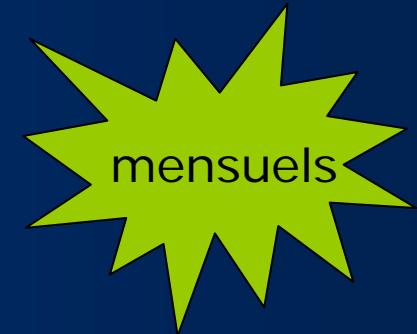
- Point sur la gestion administrative
- Point sur le système de Management de la qualité
- Point sur les contrôles en cours [urgences]
- Etat d'avancement du programme d'activité
- Point sur les réunions Agence, Europe, International
- Formations réalisées et participation à des congrès
- Point de situation de chaque unité





4 - Revue de direction bilans d'activité

- Médicaments chimiques (MRP, CAP, Génériques, MSS, contrefaçons, préparations magistrales), Médicaments immunologiques...
- Matières premières
- Vérifications de monographies Ph Eur
- Essais collaboratifs
- Cosmétiques
- Dispositifs médicaux
- Encres de tatouage
- Qualité : constats de vérification interne
- Recherche et développement





- 1. Anomalies (actions non conformes selon ISO17025) et actions correctives**
Treatment de l'anomalie,
Actions correctives,
- 2. Réclamations clients**
- 3. Risques d'anomalies et actions préventives**
- 4. Audits internes**
- 5. Audits externes**



1 – Anomalies / Actions correctives



Anomalies =

non conformité détectée lors d'un processus
mise en place d'actions correctives



Action corrective =

action visant à éliminer les causes d'une non-conformité ou d'une situation indésirable détectée

Traçabilité (enregistrement/suivi)





2 - Réclamations

- Réunions régulières avec les autres directions de l'Agence (suivi de non-conformité)
- Réunions périodiques avec les partenaires extérieurs
- Contacts permanents avec le DEQM et l'OMS
- Enregistrement des réclamations et de leur traitement par le responsable qualité



3 – Actions préventives

Action préventive =
action visant à éliminer
les causes d'une non-
conformité potentielle
ou d'une situation
potentielle indésirable
(analyse de risque)

Traçabilité :
enregistrement et
suivi





4 - Audits internes

- l'équipe d'auditeurs
 - le planning d'audits
 - les documents qualité d'audit
-
- le suivi des audits
 - les actions correctives et préventives mises en place
- le planning d'audits de l'année à suivre



5 - Les audits externes

- Audits EDQM
- Audits OMS



Management des ressources support



1. Ressources humaines
2. Infrastructures et environnement de travail
3. Equipement
4. Achat de produits et matériels consommables
5. Echantillons présentés à l'essai



ISO 17025, 5.2 Personnel

La direction du laboratoire doit assurer la compétence de tous ceux qui :

- ✓ assurent le fonctionnement d'appareils spécifiques,
- ✓ effectuent des essais,
- ✓ évaluent les résultats et signent les rapports d'essai.



Un dossier pour chaque personne comprenant les informations suivantes

Fiche de poste décrivant (1) :

- Le libellé exact du poste.
- Le type de contrat.
- Le détail de chaque activité réalisée (principales et secondaires, également en tant que remplaçant).



Fiche de poste décrivant (2) :

- Les compétences requises ou les habilitations légales le cas échéant.
- Identification du responsable hiérarchique.
- Signature par le hiérarchique et la personne concernée.



Un dossier pour chaque personne comprenant les informations suivantes

- C.V. justifiant les études et/ou l'expérience nécessaires aux activités citées dans la fiche de poste.
- Diplômes, attestations de formations internes ou externes.
- Autres enregistrements en fonction du type de poste.



Procédure relative à la politique de formation du laboratoire expliquant les règles pour :

- **Evaluer les besoins des personnes :**
- **Entretien annuel pour chaque personne**
- **Développer puis valider un programme de formation annuel pertinent avec les objectifs du laboratoire,**
- **Ordres de priorités en fonction du budget**



Procédure détaillant l'accueil d'un nouvel arrivant :

- **Informations générales et administratives**
- **Contexte réglementaire associé aux activités du laboratoire**
- **Système de management de la qualité**
- **Règles d'hygiène et de sécurité .../...**



Procédure détaillant l'accueil d'un nouvel arrivant :

- **Informations relatives à la métrologie : utilisation, qualification et maintenance des équipements**
- **Formations techniques et processus de qualification adaptés aux fonctions.**

Traçabilité de la réalisation du processus d'accueil



2 - Infrastructures et environnement de travail

1. Description des locaux

2. Accès

3. Nettoyage

4. Hygiène et sécurité :

- ✓ Prévention des risques chimiques et biologiques
- ✓ Exercices d'évacuation
- ✓ Tri, stockage et évacuation des déchets de laboratoire.





2 - Infrastructures et environnement de travail

Procédure
illustrée sur
les déchets

Audits





- **Enregistrement de chaque équipement : identité, fabricant, numéro de série, spécification(s), emplacement, référence aux instructions, dates et résultats des qualifications, programme de maintenance, dégâts/dysfonctionnements /réparations.**
- **Manutention, transport, stockage**
- **Identification des équipements hors service, Identification des statuts d'étalonnage, des fréquences et des dates des prochains.**



Tous les équipements utilisés dans le laboratoire doivent être conformes aux spécifications requises pour leur utilisation, et régulièrement maintenus et qualifiés dans des conditions adaptées à leur usage.



Pour chaque équipement, une fréquence de qualification doit être définie en fonction des exigences liées à l'essai.

Il peut également nécessaire de vérifier l'équipement suite à un dysfonctionnement, après réparation ou maintenance.

Les maintenances préventives seront effectuées avant qualification.



3 - Equipement

Etiquetage approprié de chaque équipement ou autre système d'identification assurant un statut d'utilisation clair pour les utilisateurs et évitant toute confusion avec un équipement non qualifié.

alliance

I Stone (1) Remote/Slot 1 (D6.R01)

Execution: Sample Run Test 5.76

Method: Flow: System:

Address: 1,000 mL/min 1995 psi

Composition: Sample: Current

Dilution Factor: 100 100 100 100

Col Htr/Cb: Set Current: S1 S2 S3 S4 Dispenser Mode: Pressure

Set: 26.0 °C 0.5 psi On: 0.5

Syr. Name: Null Wash: OFF Syringe: V1 V2 V3 V4

Vol. 1: Stop Inject: Hold Inject: Sample Queue: Next Pump: Direct Function:

Enter

Reset Start Day Flow

Waters 2695
Separations Module

LC 28

Qualification
Conforme

FICHE DE QUALIFICATION

Date: 2009
Code Appelé: 00001
Nom de l'usine: WATERS
Date de qualification: 22/05/2009
Type de qualification: CONFORMITE
Signature: A. KARAYANIS

CONFORMITE OUI NON

2009/05/22
2009/05/22
WATERS LC 28/2009
Signed by: A. Karayannis

LC 28
CONFORME

Description: Chromatograph
Nom de l'usine: WATERS
N° de série: F01108
Responsable: Régis-Hervé Hervé G.
Série n°: F01108
Date limite de validité : 22/05/2009 + 90 jours

FICHE DE QUALIFICATION

Date: 2009
Code Appelé: 00001
Nom de l'usine: WATERS
Date de qualification: 22/05/2009
Type de qualification: CONFORMITE
Signature: A. KARAYANIS

CONFORMITE OUI NON

FICHE DE QUALIFICATION

Date: 2009
Code Appelé: 00001
Nom de l'usine: WATERS
Date de qualification: 22/05/2009
Type de qualification: CONFORMITE
Signature: A. KARAYANIS

CONFORMITE OUI NON

343874 - 23340
CONFORME

Désignation :
Modèle :
N° de série :
Précaution(s) :
Série n° :
PC1-08

BALANCE LEGALE
SANTORIUS
13000 PARIS
MO 210 P

Date limite de validité : 26/12/2007 + 60 jours



QUALITE EQM



3 - Equipment

Procédures décrivant clairement les qualifications et les **spécifications** à vérifier et **disponibles** auprès des utilisateurs.

Application des procédures de qualification aux fréquences préconisées.

Enregistrement de chaque activité (traçabilité).



Management des ressources support

3 - Equipement

Des procédures décrivant la réalisation des qualifications doivent être rédigées. Ces documents doivent indiquer comment réaliser les qualifications, à quelle fréquence elles sont nécessaires et la conduite à tenir en cas de résultat non conforme.



TITRE : CONSTAT DE VERIFICATION DES BALANCES (AQ/MET/101)			
Unité :	Pièce :	N° d'Inventaire :	
Balance :		Portée max :	g
Modèle :		Echelon e :	mg
Classe de précision :		Echelon réel d :	mg
Contrôle de Fidélité :			
Valeur de la charge de contrôle à Max/2 : g			
Tolérance : ± mg			
Max	Indication calibrée	Erreur	Ecart maximal * mg
Peine 1	g	mg	mg
Peine 2	g	mg	mg
Peine 3	g	mg	mg
Peine 4	g	mg	mg
Peine 5	g	mg	mg
Peine 6	g	mg	mg
* : différence entre les deux valeurs établies			
Fidélité correcte : oui non			
Réputabilité :	Moyenne	Ecart type n	
	Données constructeur	mg	mg
	Données peson	mg	mg
Contrôle de charges excentrées :			
Valeur de la charge proche de Max/2 : g			
Tolérance : mg			
N° de positions	1	2	3
Peine calculé	g	g	g
Erreur	mg	mg	mg
		Disposition de la charge de contrôle sur la balance	
Excentration correcte : oui non			
Contrôle de justesse :			
	Peine en charge de calibrage	Peine en charge d'échantillonnage	
Peine statut	g	g	g
Peine calculé	g	g	g
Erreur	mg	mg	mg
Tolérance	± mg	± mg	± mg
Linéarité :			
Justesse correcte : oui non			
Linéarité constructeur :	mg	Linéarité peson :	mg
Remarques sur l'appareil contrôlé : Nom de l'opérateur :			
Date du contrôle : N° du certificat d'étalonnage des masses :			
Date du certificat d'étalonnage des masses :			
Conforme à la procédure "....." version N° : oui non			
Signatures : Opérateur		Responsable Appareil	Responsable Unité



Décisions et actions :

- ✓ **Conformité => mise ou remise en service**
- ✓ **Non conformité =>**
 - Ajustement
 - Réparation
 - Déclassement
 - Hors service



Consommables :

- Expression des besoins
- Réception, stockage

Réactifs préparés au labo:

- Identification, date limite d'utilisation
- Traçabilité : composition, nature et quantité des composants, date de préparation, visa du préparateur





Procédures
Traçabilité

- Echantillonage
- Réception, enregistrement
- Stockage avant analyse
- Distribution aux unités
- Stockage après analyse



5 -Echantillons présentés à l'essai

N°	<input type="text"/>				
FORMULAIRE DE RECEPTION ECHANTILLONS					
DATE DE RECEPTION DU COLIS :	N° COURRIER :				
EXPEDITEUR :					
BORDEREAU D'ENVOI :	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>				
CONFORMITE BORDEREAU D'ENVOI / ECHANTILLONS :	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>				
<i>Si réponse non, préciser la non conformité :</i>					
BON ETAT DES ECHANTILLONS : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>					
<i>Si non, préciser : échantillon cassé <input type="checkbox"/> rupture de la châssis du froid <input type="checkbox"/> autre (préciser) <input type="checkbox"/></i>					
CONFORMITE A LA COMMANDE DE LA DDC : (le cas échéant) oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>					
<i>Si réponse non, préciser la non conformité :</i>					
IDENTIFICATION DU CONTENU DU COLIS :					
<input type="checkbox"/> Urgence	<input type="checkbox"/> Services du Marché	<input type="checkbox"/> Génétique	<input type="checkbox"/> Médecine Clinique	<input type="checkbox"/> MRP	<input type="checkbox"/> CAP
<input type="checkbox"/> PTS	<input type="checkbox"/> Subst. Régionale ou Monographie	<input type="checkbox"/> Mat. première	<input type="checkbox"/> Vaccin, Sérume	<input type="checkbox"/> Cosmétiques	<input type="checkbox"/> Dépositif Médical
<input type="checkbox"/> Autres (préciser)					
INFORMATIONS NECESSAIRES AUX ESSAIS : présentes <input type="checkbox"/> incomplètes <input type="checkbox"/> absentes <input type="checkbox"/>					
ELEMENTS COMPLEMENTAIRES DEMANDES A L'EXPEDITEUR :					
REMARQUES					
VISA DU RESPONSABLE DE LA RECEPTION :					
<input type="text"/>					
ECHANTILLONS RECUS : acceptés <input type="checkbox"/> refusés <input type="checkbox"/>					
NUMERO D'ENREGISTREMENT DES ECHANTILLONS RECUS ET ACCEPTES : inscrire le premier numéro d'enregistrement et le dernier numéro d'enregistrement donné aux échantillons reçus					
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
ACCEPTABILITE DE LA DEMANDE D'ESSAI :					
oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>					
<i>Si réponse non, expliquer pourquoi :</i>					
VISA LOGISTIQUE :					
<input type="text"/>					

- ✓ Année
- ✓ Contexte de travail
- ✓ Type de produit
- ✓ Site porte d'entrée
- ✓ Numéro
- ✓ Site qui a effectué l'analyse



Teva

afssaps

2007/MN/MG/20704

30



comprimé
libéré
prolongé
voile

Classi

ALFUZOSINE
ratiopharm®

LP 10 mg

MATIN	MIDI	SOIR	DURÉE

COMPRIMÉ(S) COMPRIMÉ(S) COMPRIMÉ(S)

CE MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE REMPLACE

QUI VOUS A ÉTÉ PRESCRIT

2007/IN/MG/20706



* 3 7 0 4 4 8 6 *

af
aps

Lait N

24h

Huile de

Pea





Réalisation des contrôles



- Méthodes d'essai
- Rapports sur les résultats
exemples de BA CA et codes
conclusion



1 - Méthodes d'essai

Procédures
Traçabilité

- Méthodes du dossier d'AMM, des Pharmacopées, des SRT OMS, des normes...
- Critères de validité
- Critères de conformité
- Estimation de l'incertitude de mesure
- Critères de re-test
- Essais inter-laboratoires



Réalisation des contrôles

1 - Méthodes d'essai

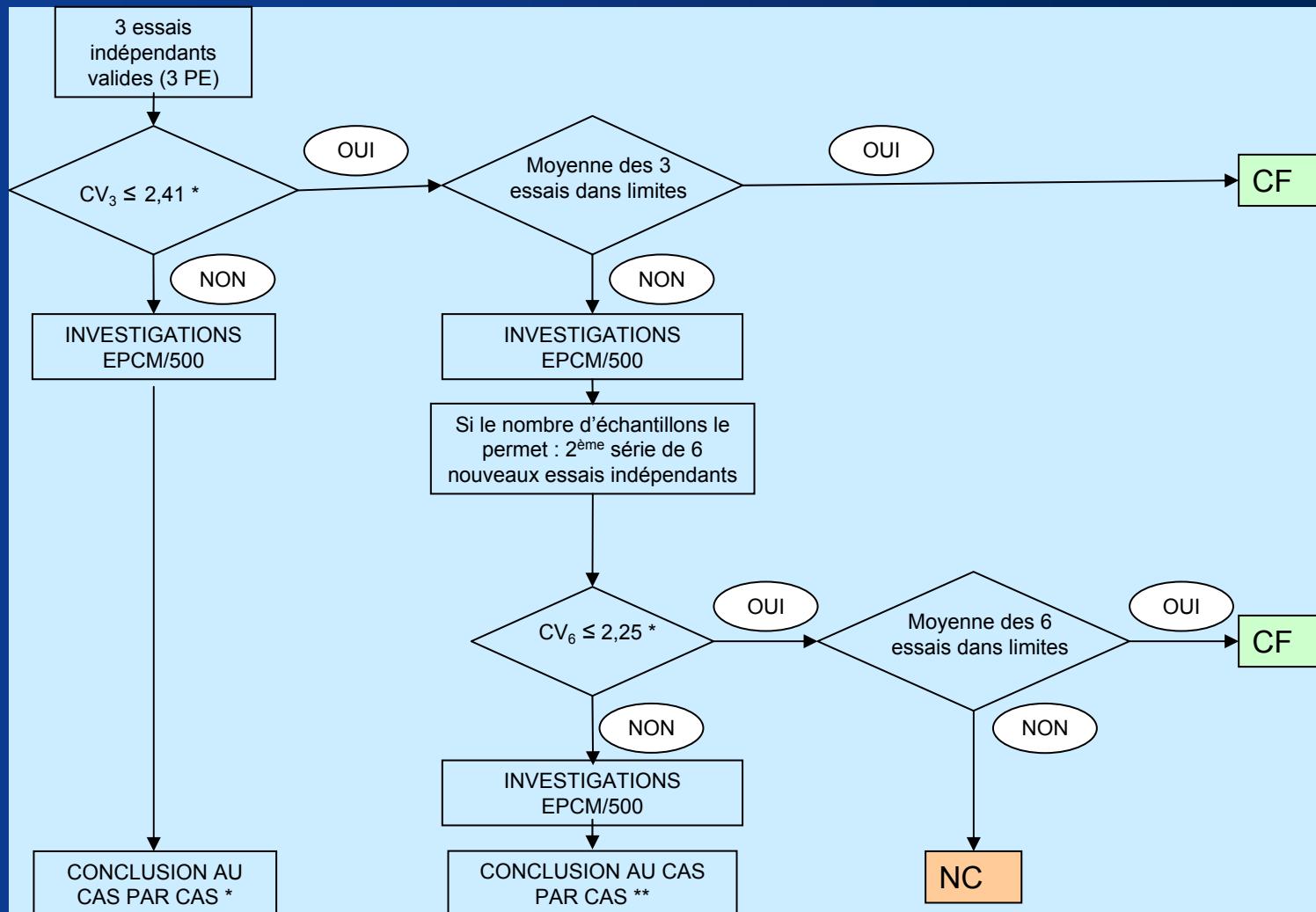


AFSSAPS		DIRECTION DES LABORATOIRES ET DES CONTROLES				
ENREGISTREMENT QUALITE				N° EPCM/400	Version: 05	page 1 / 1
Edition du : 25/04/2007		TITRE : ORGANISATION DES CONTROLES : GENERIQUES				
MOLECULE :						
DENOMINATION	Présentation	N° enregistrement	NL	Lot	Péremption	Réception PC
TOTAL						
ETALON :						
Titre / Teneur en eau						
ESSAIS	TECHNIQUES	Opérateur	Visa			
Aspect / Essai de désagrégation / Séabilité						
Masse moyenne / Uniformité de masse						
Identification						
Dosage						
Substances apparentées						
Solvants résiduels						
Autre / spécifique forme galénique						
Précautions particulières de manipulation :						
Visa Responsable d'Unité :		Visa Responsable de Pôle ou des Essais :				
Date :		Date :				

Validé par N. GRABY Enregistré par S. LEFRANCOIS



Exemple : dosage d'un principe actif avec référentiel





Réalisation des contrôles

2 - Rapport sur les résultats



Enregistrement et validation des données brutes

PRODUIT:	Inegy 10/20 mg																																											
N° enregistrement :	2007/MR/MC/20176																																											
Dosage par HPLC : simvastatine selon PCM/TEC/818 (basee sur une spcialit de poids moyen) (adapter en fonction du nombre de spcialit s et de la forme pharmaceutique de la srie: les cellules ne sont pas volontairement bloquées; utiliser la formule de calcul proposée)																																												
Titre talon sur tel que (%) =	99,40 pour cent																																											
Teneur en eau talon (%) =	0,00 pour cent																																											
Volume de dilution talon (ml) =	500																																											
Volume de dilution dosage (ml) =	1000																																											
Poids moyen (g) =	1																																											
<table border="1"><thead><tr><th></th><th>Masse (g)</th><th>Aire</th><th>F.R.</th><th>Teneur (mg/unité)</th><th>C.V. (%)</th><th>F.R. %</th></tr></thead><tbody><tr><td>Etalon 1</td><td>0,05029</td><td>5472401</td><td>108816882</td><td></td><td rowspan="3">0,38</td><td>100,5%</td></tr><tr><td>07/MR/MC/20176/1</td><td>5</td><td>5212742</td><td></td><td>19,05</td><td>99,4%</td></tr><tr><td>Etalon 2</td><td>0,04980</td><td>5453317</td><td>108804357</td><td></td><td>100,1%</td></tr><tr><td>07/MR/MC/20176/2</td><td>5</td><td>5205809</td><td></td><td>18,90</td><td></td></tr><tr><td>Etalon 3</td><td>0,05024</td><td>5495589</td><td>106386724</td><td></td><td></td></tr><tr><td>07/MR/MC/20176/3</td><td>5</td><td>5215837</td><td></td><td>18,96</td><td></td></tr></tbody></table>		Masse (g)	Aire	F.R.	Teneur (mg/unité)	C.V. (%)	F.R. %	Etalon 1	0,05029	5472401	108816882		0,38	100,5%	07/MR/MC/20176/1	5	5212742		19,05	99,4%	Etalon 2	0,04980	5453317	108804357		100,1%	07/MR/MC/20176/2	5	5205809		18,90		Etalon 3	0,05024	5495589	106386724			07/MR/MC/20176/3	5	5215837		18,96	
	Masse (g)	Aire	F.R.	Teneur (mg/unité)	C.V. (%)	F.R. %																																						
Etalon 1	0,05029	5472401	108816882		0,38	100,5%																																						
07/MR/MC/20176/1	5	5212742		19,05		99,4%																																						
Etalon 2	0,04980	5453317	108804357			100,1%																																						
07/MR/MC/20176/2	5	5205809		18,90																																								
Etalon 3	0,05024	5495589	106386724																																									
07/MR/MC/20176/3	5	5215837		18,96																																								
FORMULE DE CALCUL $\frac{\text{aire dosage} \times \text{prise essai talon} \times \text{titre talon} \times (100 - \text{teneur eau})}{\text{aire talon précédent} \times \text{prise essai dosage} \times 100} \times \frac{\text{volume dilution dosage}}{\text{volume dilution talon}} \times \text{poids moyen} \times 1000$																																												
Vérification des Facteurs de Réponse en pour cent (FR %) des étalons: vérifier 98,0 % < FR % < 102,0 % sur les 2 FR % les plus éloignés																																												
Commentaires ou précisions																																												
Teneur																																												
Théorie (mg/unité) =	20,00																																											
Erreur maximum tolérée =	-8,0 5,0 pour cent																																											
Limite inférieure =	18,40																																											
Limite supérieure =	21,00																																											
Teneur (mg/unité) =	18,97																																											
Résultat :	Conforme																																											
Poste de travail :	LC32	Date :	25/05/2007																																									
Opérateur :	S.ESTEVE	Visa :	SE																																									
Vérificateur :	D.CHAUVEY	Visa :	DC																																									



2 - Rapport sur les résultats

Codes conclusion :

CF conforme

NC non conforme

RS résultats satisfaisants

AR analyse avec remarque

DP analyse conforme remarque sur le dossier

AN analyse non effectuée



Réalisation des contrôles

2 - Rapport sur les résultats



DIRECTION DES LABORATOIRES ET DES CONTROLES

BULLETIN D'ANALYSE N° 2007/MN/MG/20514/M AR

Dénomination :	NEURONTIN 600 mg	N° de lot :	0715046
Forme :	Comprimé pelliculé	Date de préemption :	07/2008
Laboratoire :	Pfizer	Conditionnement :	bouteille de 90 comprimés
Dossier n° :	NL 23316	Fabricant :	Pfizer Gödecke (Allemagne)
Date de réception :	19/03/2007	Origine principale actif :	Pfizer Pays-Bas
Date de notification :	29 JUIL 2007	CEP n° :	MG

Demandeur : AGENCE
Motif d'analyse : Échantillons transmis par les Laboratoires Pfizer à la demande de la DLC. Surveillance des matières premières. Matière première Gabapentine correspondante : voir BA 2007/20496 et 2007/20497...
Ce Bulletin d'Analyse ne concerne que les échantillons soumis à l'essai.

CONCLUSION(S)

Sur le plan Physico-Chimique :
Sur les échantillons analysés, les résultats des essais réalisés concernant le profil chromatographique comparatif de la spécialité et des deux lots de matières premières associées amènent la remarque suivante :
Présence d'un pic inconnu (Rétention relative 3,0) à une teneur de l'ordre de 0,29 % dans la spécialité.
Le lot de la spécialité étudiée a déjà été observé lors de la première analyse sur le lot de spécialité n° 0703085 (cf BA n° 2006/P/MG/20063/SF).
Ce pic n'a pas été retrouvé dans les deux matières premières associées au lot n° 0715046.

Il est à noter que le fabricant signale dans sa réponse la présence de ce pic inconnu dans la spécialité comme étant d'origine expédiante (pic retrouvé dans le placebo).

CONCLUSION GENERALE

AR : Analyse avec Remarque(s)

Date : 29 JUIL 2007

Par le Directeur Général et par délégation

[Signature]
Professeur P.A. BONNET
Directeur Scientifique du site de Montpellier-Vendargues
633, rue de la Garema, 34740 VENDARGUES
Téléphone : 04 67 39 01 – Télécopie : 04 67 37 38 4

Ce Bulletin d'Analyse est accompagné de 1 Certificat(s) d'Analyse(s).
La reproduction de ce document n'est autorisée que sous forme de fac-similé photographique intégral.

Envoi au : DLE – EDL004 version 02 du 10/02/2006
Envoi au : Direction des Laboratoires et des Contrôles (DLC) par le Coordinateur Qualité

AFFASAPS – DLE – EDL004 version 02 du 19/05/2006
Validation par le Directeur des Laboratoires et des Contrôles

Envoi au : DLE – EDL004 version 02 du 10/02/2006
Envoi au : Direction des Laboratoires et des Contrôles (DLC) par le Coordinateur Qualité

DIRECTION DES LABORATOIRES ET DES CONTROLES

REPUBLIC FRANCAISE

DIRECTION DES LABORATOIRES ET DES CONTROLES

DIRECTION DES LABORATOIRES ET DES CONTROLES

CERTIFICAT D'ANALYSE N° 2007/MN/MG/20514/M AR

Page PCM1 : 1 / 2

Dénomination :	NEURONTIN 600 mg	N° de lot :	0715046
Forme :	Comprimé pelliculé	Date de préemption :	03/2008
Principe actif :	Gabapentine	Fabricant :	Pfizer Gödecke Allemagne
Dossier n° :	NL 23316	Origine principale actif :	Pfizer Pays-Bas
Laboratoire :	Pfizer	CEP n° :	MG
Pôle :			

Le certificat d'analyse ne concerne que les échantillons soumis à l'essai.

Motif d'analyse : Échantillons transmis par les Laboratoires Pfizer à la demande de la DLC, suite à une non-conformité sur un autre lot (2006/P/MG/20063/SF), lot 0715046, présence d'un pic inconnu (RR = 2,9) à une teneur de 0,30 %.
Comparaison des profils chromatographiques du lot de spécialité 0715046 et de ceux de deux matières premières associées 2007/MN/P/G/20496 et 2007/MN/P/G/20497.

CONCLUSION

Sur le plan physico-chimique :
Sur les échantillons analysés, les résultats des essais réalisés concernant le profil chromatographique comparatif de la spécialité et des deux lots de matières premières associées amènent la remarque suivante :
Présence d'un pic inconnu (Rétention relative 3,0) à une teneur de l'ordre de 0,29 % dans la spécialité. Ce pic n'a pas été retrouvé dans les deux matières premières analysées.

La présence de ce pic avait déjà été observée lors de la première analyse sur le lot de spécialité n° 0703085 (cf BA n° 2006/P/MG/20063/SF).

Il est à noter que le fabricant indique dans un courrier en date du 20 octobre 2006, la présence de ce pic inconnu dans la spécialité comme étant d'origine expédiante (pic retrouvé dans la spécialité et le placebo).

Vendargues le : 29 JUIL 2007

Nicole GRABY
[Signature]
Responsable de l'Unité
Physico-Chimie 1

La reproduction de ce document n'est autorisée que sous forme de fac-similé photographique intégral.

DIRECTION DES LABORATOIRES ET DES CONTROLES / Site de MONTPELLIER-VENTDARGUES 633, rue de la Garema 34740 VENDARGUES

AFFASAPS – DLE – EDL004 version 02 du 19/05/2006
Validation par le Directeur des Laboratoires et des Contrôles

P 1/2

CERTIFICAT D'ANALYSE : N°2007/MN/MG/20514/M

Lot n° : 0715046

Péremption : 03/2008

page PCM1- 2 / 2

Analyses (technique / méthode)	Normes Fabricant	Résultats Agence		
Formule	Pratique à la formule du dossier fabr.	Conforme		
Caractères	Description - Présentation	Conforme		
Identification	Gabapentine	CLHP selon dossier Fabricant	Positive	Positive
Substances apparentées	CLHP selon dossier Fabricant		Absence de norme	Présence d'un pic inconnu * - 0,29 % (RR = 3,0)
Profil chromatographique :	Impureté individuelle inconnue			

* Remarque : le pic inconnu (RR = 0,30) n'apparaît pas dans les matières premières associées 2007/MN/P/G/20496 et 2007/MN/P/G/20497.

Date de mise en analyse : 16 mai 2007

Visa du responsable des essais : *[Signature]*

Date : 29 JUIL 2007

DIRECTION DES LABORATOIRES ET DES CONTROLES / Site de MONTPELLIER-VENTDARGUES 633, rue de la Garema 34740 VENDARGUES

AFFASAPS – DLE – EDL004 version 02 du 19/05/2006
Validation par le Directeur des Laboratoires et des Contrôles

P 2/2



Réalisation des contrôles

2 - Rapport sur les résultats



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

DIRECTION DES LABORATOIRES ET DES CONTROLES

BULLETIN D'ANALYSE N° 2007/MN/MG/20514/M/

AR

Dénomination :	NEURONTIN 600 mg	N° de lot :	0715046
Forme :	Comprimé pelliculé	Date de péremption :	03/2008
Laboratoire :	PFIZER	Conditionnement :	boîte de 90 comprimés
		Fabricant :	PFIZER GÖDECKE (Allemagne)
Numéro du Dossier :	NL 23316	Date de réception :	19/03/2007
		Date de notification :	29 JUIN 2007

Demandeur : AGENCE

Motif de l'analyse : Echantillons transmis par les laboratoires PFIZER à la demande de la DLC . Surveillance du marché des génériques . Matière première Gabapentine correspondante : voir BA 2007/20496 et 2007/20497 .

Ce Bulletin d'Analyse ne concerne que les échantillons soumis à l'essai.

CONCLUSION(S)

Sur le plan Physico-Chimique :

Sur les échantillons analysés, les résultats des essais réalisés concernant le profil chromatographique comparatif de la spécialité et des deux lots de matières premières associées amènent la remarque suivante :

Présence d'un pic inconnu (Rétention relative 3,0) à une teneur de l'ordre de 0,29 % dans la spécialité.
La présence de ce pic à RR ~ 2,9 avait déjà été observé lors de la première analyse sur le lot de spécialité n° 0763085 (cf BA n° 2006/P/MG/20063/SP).
Ce pic n'a pas été retrouvé dans les deux matières premières associées au lot n° 0715046 analysé.

Il est à noter que le Fabricant signale dans sa réponse la présence de ce pic inconnu dans la spécialité comme étant d'origine excipiendaire (pic retrouvé dans le placebo.)

CONCLUSION GENERALE



Réalisation des contrôles

Rapport sur les résultats



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

CERTIFICAT D'ANALYSE : N°2007/MN/MG/20514/M/

Dénomination : NEURONTIN 600 mg

page PCM1- 2 / 2

Lot n° : 0715046

Péremption :
03/2008



Analyses (technique / méthode)		Normes Fabricant	Résultats Agence
Formule		Identique à la formule du dossier AMM	Conforme
Caractères			
Description - Présentation		Comprimé pelliculé blanc, de forme ovale, marqué « NEURONTIN 600 » sur une face.	Conforme
Identification			
Gabapentine	CLHP selon dossier Fabricant	Positive	Positive
Substances apparentées			
Profil chromatographique :			
Impureté individuelle inconnue		Absence de norme	Présence d'un pic inconnu * ~ 0,29 % (RR = 3,0)

* Remarque : le pic inconnu (RR = 0,30) n'apparaît pas dans les matières premières associées 2007/MN/PG/20496 et 2007/MN/PG/20497.

Date de mise en analyse : 16 mai 2007

Visa du responsable des essais : *Y6*

Date : *27/06/2007*

ORAS Décembre 2007 ISO 17025



Rapport sur les résultats

- Suivi des analyses :
Réunions régulières de suivi des non-conformités, programme d'activité de l'année suivante
- Archivage et accès : traçabilité.

Conclusion

Merci pour votre attention

