

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48

Systeme Qualite Pharmaceutique (ICH Q10)

Le document ICH Q10 sur le systeme qualite pharmaceutique a ete adopte, dans sa version definitive (etape 4), lors de la reunion du comite directeur de l'ICH en juin 2008.

En vertu de l'article 6 de la Directive 2003/94/EC et de la Directive 91/412/EEC, les titulaires d'une autorisation de fabrication sont deja dans l'obligation de batir et de mettre en oeuvre un systeme d'assurance de la qualite pharmaceutique efficace, et ce, afin d'assurer leur conformite aux exigences des bonnes pratiques de fabrication (BPF). Des orientations sont donnees au sein du premier chapitre du guide des BPF.

ICH Q10 decrit un modele de systeme qualite pharmaceutique qui peut etre applique a l'ensemble du cycle de vie d'un produit. Il va donc au-delà des exigences actuelles des BPF qui, a l'exception de la fabrication des medicaments experimentaux a usage humain, ne s'appliquent pas au stade de developpement d'un produit. Au moment de la mise en oeuvre europeenne de l'ICH Q10, il a egalement ete reconnu necessaire une mise a jour des chapitres 1, 2 et 7 du guide des BPF, afin de les harmoniser d'un point de vue terminologique et conceptuel.

Le respect du contenu de la ligne directrice ICH Q10 se situant en dehors de la portee des BPF est facultatif. Neanmoins, son application devrait faciliter l'innovation, l'amelioration continue et renforcer le lien entre les activites de developpement pharmaceutique et de fabrication.

Table des matières

49	
50	
51	
52	
53	1. Système qualité pharmaceutique
54	1.1 Introduction
55	1.2 Domaine d'application
56	1.3 Relations de l'ICH Q10 aux exigences BPF, aux standards ISO et à l'ICH Q7
57	1.4 Relations de l'ICH Q10 aux approches réglementaires
58	1.5 Objectifs de l'ICH Q10
59	1.6 Les facilitateurs : gestion des connaissances et du risque qualité
60	1.7 Eléments de conception et de contenu
61	1.8 Manuel qualité
62	
63	2. Responsabilité de la direction
64	2.1 Engagement de la direction
65	2.2 Politique qualité
66	2.3 Planification de la qualité
67	2.4 Gestion des ressources
68	2.5 Communication interne
69	2.6 Revue de la direction
70	2.7 Gestion des activités sous-traitées et des composants achetés
71	2.8 La maîtrise du changement des droits de propriété d'un produit
72	
73	3. Amélioration continue de la performance du procédé et de la qualité du
74	produit
75	3.1 Objectifs des étapes du cycle de vie
76	3.2 Eléments du système qualité pharmaceutique
77	
78	4. AMELIORATION CONTINUE DU SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE
79	
80	4.1 Revue de direction sur le système qualité pharmaceutique
81	4.2 Surveillance des facteurs internes et externes ayant un impact sur le système
82	qualité pharmaceutique
83	4.3 Résultats de la revue de direction et de la surveillance
84	
85	
86	5. GLOSSAIRE
87	
88	ANNEXE 1
89	ANNEXE 2
90	
91	
92	
93	

1. SYSTÈME QUALITÉ PHARMACEUTIQUE

1.1. Introduction

Ce document établit une nouvelle ligne directrice tripartite ICH qui décrit un modèle de système efficace de management de la qualité pour l'industrie pharmaceutique, dénommé « système qualité pharmaceutique ». Ce terme désigne donc, au sein de ce document, le modèle porté par l'ICH Q10.

L'ICH Q10 décrit un modèle global de système qualité pharmaceutique efficace, basé sur les concepts qualité de l'organisation internationale de normalisation (International Standardisation Organisation, ISO), qui inclut les exigences réglementaires BPF. Cette ligne directrice intervient également en complément de l'ICH Q8 « Développement pharmaceutique » et de l'ICH Q9 « Gestion du risque qualité ». L'ICH Q10, en tant que modèle, peut être mis en œuvre tout au long des différentes étapes du cycle de vie d'un produit. La majeure partie du contenu de l'ICH Q10 applicable aux fabricants se retrouve également au sein des exigences des BPF. L'ICH Q10 n'a pas vocation à créer de nouvelles exigences ou contraintes, en plus de celles réglementairement opposables. En conséquence, les spécifications de l'ICH Q10 qui vont au-delà des exigences BPF restent optionnelles.

L'ICH Q10 illustre le soutien de l'industrie et des autorités réglementaires à un système qualité pharmaceutique efficace destiné à améliorer la qualité et la disponibilité des médicaments à travers le monde et dans l'intérêt de la santé publique. Sa mise en place – tout au long du cycle de vie du produit – doit faciliter l'innovation, l'amélioration continue et renforcer le lien entre les activités de développement pharmaceutique et de fabrication.

1.2. Domaine d'application

Cette directive s'applique à l'ensemble des systèmes intervenant au niveau du développement et de la production des substances actives et des médicaments (dont les produits biologiques et ceux issus des biotechnologies), et ce tout au long de leur cycle de vie.

Les éléments de l'ICH Q10 doivent être appliqués de manière appropriée et proportionnée à chacune des étapes constitutives du cycle de vie du produit, reconnaissant ainsi leurs différences et objectifs propres (voir section 3).

En ce qui concerne cette directive, le cycle de vie d'un produit (qu'il soit nouveau ou déjà existant) inclut les activités techniques suivantes :

- Développement pharmaceutique
 - développement de la substance active ;
 - formulation (y compris le conditionnement et le système de fermeture) ;
 - fabrication des médicaments expérimentaux ;
 - développement du système de délivrance (si applicable) ;
 - développement du procédé de fabrication et de mise à l'échelle industrielle ;
 - développement des méthodes analytiques.
- Transfert de technologie
 - transfert des nouveaux produits, du développement à la fabrication ;
 - transfert des produits commercialisés dans l'enceinte ou entre les sites de production et/ ou d'essai.

- 144 – Fabrication commerciale
- 145 o acquisition et contrôles des composants ;
- 146 o fourniture des installations, des utilités et des équipements ;
- 147 o production (y compris le conditionnement et l'étiquetage) ;
- 148 o contrôle qualité et assurance qualité;
- 149 o libération ;
- 150 o stockage ;
- 151 o distribution (à l'exclusion des activités des distributeurs en gros).
- 152 – Arrêt du produit
- 153 o conservation de la documentation ;
- 154 o conservation des échantillons ;
- 155 o évaluation continue des produits et retour d'information.

156
157

158 **1.3. Relations de l'ICH Q10 aux exigences BPF, aux standards ISO et à l'ICH Q7**

159

160 Les exigences BPF – dont celles applicables aux substances actives –, la directive ICH Q7 ainsi que
161 les normes ISO dédiées au management des systèmes qualité constituent le fondement de l'ICH
162 Q10. Afin de satisfaire aux objectifs décrits ci-après, l'ICH Q10 s'étend au-delà des exigences BPF,
163 en décrivant des éléments spécifiques du système qualité et les responsabilités de la direction.
164 L'ICH Q10 constitue un modèle harmonisé et global d'un système qualité pharmaceutique
165 applicable tout au long du cycle de vie d'un produit. Il est destiné à être utilisé conjointement avec
166 les exigences BPF.

167

168 Les BPF ne s'adressent pas explicitement à tous les stades du cycle de vie du produit (par exemple,
169 le développement). Les éléments du système qualité et les responsabilités de la direction décrits au
170 sein de cette ligne directrice visent à encourager l'utilisation des sciences et de l'approche basée sur
171 les risques, à chaque stade du cycle de vie du produit, favorisant ainsi son amélioration continue.

172

173

174 **1.4. Relations de l'ICH Q10 aux approches réglementaires**

175

176 Les approches réglementaires spécifiques à un produit ou à un site de fabrication doivent être
177 proportionnées au niveau de compréhension du produit et du procédé, aux résultats de la gestion des
178 risques qualité et à l'efficacité du système qualité pharmaceutique. Celle-ci peut être évaluée, dès
179 lors que le système est opérationnel, par les autorités réglementaires, au cours d'une inspection du
180 site de fabrication. Les opportunités potentielles d'amélioration des approches scientifiques et
181 d'analyse des risques sont identifiées en annexe 1. Les processus réglementaires seront déterminés
182 par région.

183

184

185 **1.5. Les objectifs de l'ICH Q10**

186

187 La mise en œuvre du modèle de l'ICH Q10 doit permettre de concrétiser trois principaux objectifs,
188 visant tous à compléter ou renforcer les exigences BPF.

189

190 ***1.5.1. Assurer la réalisation du produit***

191

192 Il s'agit d'établir, d'installer puis de maintenir un système capable d'assurer la mise à disposition de
193 produits de qualité appropriée pour satisfaire aux besoins des patients, des professionnels de santé,

194 des autorités réglementaires (y compris le respect des dossiers d'AMM) et des autres clients,
195 externes ou internes.

196

197 1.5.2. Etablir et maintenir une phase de maîtrise

198

199 L'objectif est de développer et d'utiliser des systèmes efficaces de surveillance et de contrôle de la
200 performance du procédé et de la qualité des produits, offrant ainsi l'assurance du maintien de la
201 pertinence et des capacités des processus. La gestion des risques qualité peut être utile à la
202 définition des systèmes de contrôle et de surveillance.

203

204 1.5.3. Faciliter l'amélioration continue

205

206 Il convient d'identifier et de mettre en œuvre les améliorations appropriés sur le procédé et la
207 qualité du produit, de réduire les variabilités, de renforcer les innovations et le système qualité
208 pharmaceutique. Et ce, afin d'augmenter la capacité à satisfaire constamment les besoins de qualité.
209 La gestion des risques qualité peut être utile pour identifier et hiérarchiser les secteurs
210 d'amélioration continue.

211

212 **1.6. Les facilitateurs : la gestion des connaissances et des risques qualité**

213

214 L'utilisation de la gestion des connaissances et des risques qualité permettra à l'entreprise de mettre
215 en œuvre l'ICH Q10 avec succès et de manière efficace. Ces facilitateurs favoriseront la réalisation
216 des objectifs, décrits en section 1.5, en apportant les moyens nécessaires aux décisions basées sur les
217 risques et les sciences et qui concernent la qualité des produits.

218

219 1.6.1 Gestion des connaissances

220

221 La connaissance du produit et du procédé doit être maîtrisée depuis le développement du produit
222 jusqu'à son arrêt de commercialisation (celui-ci étant inclus). Par exemple, l'approche scientifique
223 des activités de recherche et développement permettent de comprendre le produit et le procédé. La
224 gestion des connaissances est une approche systématique visant à acquérir, analyser, stocker et
225 diffuser les informations relatives aux produits, aux procédés de fabrication et aux composants. Les
226 sources de connaissances incluent – sans être limitées au savoir préalable (domaine public comme
227 documenté en interne) – : les études de développement pharmaceutique, les activités de transfert de
228 technologies, les études de validation des processus intervenant tout au long du cycle de vie du
229 produit, les expériences de fabrication, l'innovation, l'amélioration continue et les activités de
230 maîtrise des changements.

231

232 1.6.2 Gestion des risques qualité

233

234 La gestion des risques qualité fait partie intégrante d'un système qualité pharmaceutique efficace.
235 Elle peut permettre une approche proactive pour identifier, évaluer scientifiquement et contrôler des
236 risques potentiels de qualité. Elle facilite l'amélioration continue de la performance du procédé et
237 de la qualité du produit, tout au long de leur cycle de vie. La ligne directrice ICH Q9 renseigne sur
238 les principes et les exemples d'outils de gestion des risques qualité qui peuvent être appliqués à
239 différents aspects de la qualité pharmaceutique.

240

241

242

243

244

245 **1.7. Eléments de conception et contenu**

246

247 (a) La conception, l'organisation et la documentation du système qualité pharmaceutique doivent
248 être claires et convenablement structurées et ce, afin de faciliter la compréhension partagée et
249 une application cohérente.

250

251 (b) Les éléments de l'ICH Q10 doivent être appliqués de manière appropriée et proportionnée à
252 chaque étape du cycle de vie de chacun des produits, reconnaissant ainsi leurs différents
253 objectifs et degrés de connaissance disponible.

254

255 (c) La taille et la complexité des activités de l'entreprise doivent être prises en considération lors
256 du développement d'un nouveau système qualité pharmaceutique ou lorsque l'existant est
257 modifié. La conception du système qualité pharmaceutique doit intégrer des principes
258 appropriés de gestion des risques. Tandis que quelques aspects du système qualité
259 pharmaceutique peuvent être déployés à l'échelle de l'entreprise et que d'autres sont
260 spécifiques à un site, l'efficacité du système est normalement démontré au niveau du site.

261

262 (d) Le système qualité pharmaceutique doit inclure, de manière appropriée, les processus,
263 ressources et responsabilités nécessaires à l'assurance de la qualité des activités sous-traitées et
264 des composants achetés, tel que décrit en section 2.7.

265

266 (e) Les responsabilités de la direction, telles qu'explicitées en section 2, doivent être identifiées au
267 sein du système qualité pharmaceutique.

268

269 (f) Le système qualité pharmaceutique doit inclure les éléments suivants (cf. section 3) : la
270 performance du procédé et la surveillance de la qualité du produit, les actions préventives et
271 correctrices, la maîtrise des changements et la revue de direction.

272

273 (g) Les indicateurs de performance, exposés en section 4, doivent être identifiés et utilisés pour
274 surveiller l'efficacité des processus au sein du système qualité pharmaceutique.

275

276

277 **1.8. Le manuel qualité**

278

279 Un manuel qualité – ou tout autre approche documentaire équivalente – doit être mis en place et
280 décrire le système qualité pharmaceutique. Cette description doit comprendre :

281

282 (a) La politique qualité (voir section 2) ;

283

284 (b) Le domaine d'application du système qualité pharmaceutique ;

285

286 (c) L'identification des processus du système qualité pharmaceutique, ainsi que leur séquençement,
287 leurs liens et interdépendances. Des cartographies et des logigrammes des processus peuvent
288 être des outils utiles pour faciliter leur représentation de façon visuelle.

289

290 (d) Les responsabilités de la direction au sein du système qualité pharmaceutique (voir section 2).

291

292

293

294

295

296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345

2. RESPONSABILITE DE LA DIRECTION

Le leadership est essentiel à la mise en place et au maintien de l'engagement qualité de l'entreprise et de la performance du système qualité pharmaceutique.

2.1 L'engagement de la direction

- (a) La direction a la responsabilité finale d'assurer qu'un système qualité pharmaceutique est en place et est capable de satisfaire aux objectifs qualité. Les rôles, responsabilités et autorités sont définis, communiqués et mis en œuvre dans toute l'entreprise.
- (b) La direction doit :
 - (1) Participer à la conception, au déploiement, à la surveillance et à la maintenance d'un système qualité pharmaceutique efficace ;
 - (2) Démontrer un soutien fort et visible au système qualité pharmaceutique et s'assurer de sa mise en œuvre au sein de l'ensemble de l'organisation ;
 - (3) Assurer un processus de communication efficace et opportun pour faire remonter les problèmes de qualité au niveau d'encadrement approprié ;
 - (4) Définir les fonctions, tant d'un point de vue individuel que collectif, les responsabilités, les autorités et les relations existantes entre toutes les unités constitutives de l'organisation et liées au système qualité pharmaceutique.
S'assurer de la communication et de la compréhension de ces interactions à tous les niveaux de l'organisation. Une structure/ unité indépendante dédiée à la qualité est une exigence régionale et doit disposer de l'autorité suffisante pour assumer ses responsabilités vis-à-vis du système qualité pharmaceutique.
 - (5) Conduire des revues de direction sur la performance du procédé et la qualité du produit et du système qualité pharmaceutique ;
 - (6) Promouvoir l'amélioration continue ;
 - (7) Engager les ressources appropriées.

2.2 La politique qualité

- (a) La direction doit définir une politique qualité décrivant les orientations et les intentions générales de l'entreprise en faveur de la qualité ;
- (b) La politique qualité doit inclure l'obligation de se conformer aux exigences réglementaires et doit faciliter l'amélioration continue du système qualité pharmaceutique.
- (c) La politique qualité doit être communiquée et comprise par le personnel, à tous les niveaux de l'entreprise.
- (d) La politique qualité doit être régulièrement revue afin d'assurer son efficacité en continu.

346 **2.3 Planification de la qualité**

347

348 (a) La direction doit assurer que les objectifs qualité, nécessaires à la mise en œuvre de la politique
349 qualité, sont définis et communiqués.

350

351 (b) Les objectifs qualité doivent être supportés à tous les niveaux pertinents de l'entreprise.

352

353 (c) Les objectifs qualité doivent être alignés à la stratégie de l'entreprise et être cohérents avec sa
354 politique qualité.

355

356 (d) La direction doit fournir les ressources et formations appropriés pour atteindre les objectifs
357 qualité.

358

359 (e) Les indicateurs de performance mesurant les progrès réalisés dans l'achèvement des objectifs
360 qualité doivent être établis, surveillés, communiqués régulièrement et engagés des actions
361 appropriées, telles que décrites dans la section 4.1 de ce document.

362

363

364 **2.4 Gestion des ressources**

365

366 (a) La direction doit déterminer et donner les moyens suffisants et adéquats (humain, financier,
367 matériel, et en termes d'installations et d'équipements) pour mettre en place et maintenir le
368 système qualité pharmaceutique et pour améliorer continuellement son efficacité.

369

370 (b) La direction doit s'assurer que les ressources sont convenablement utilisées pour un produit,
371 processus ou site.

372

373

374 **2.5 Communication interne**

375

376 (a) La direction doit s'assurer que les processus de communication adéquats sont établis et mis en
377 œuvre au sein de l'organisation.

378

379 (b) Les processus de communication doivent permettre des flux appropriés d'information entre
380 tous les niveaux de l'entreprise.

381

382 (c) Les processus de communication doivent permettre une remontée appropriée et opportune des
383 problèmes sur la qualité des produits et sur le système qualité pharmaceutique.

384

385

386 **2.6 Revue de direction**

387

388 (a) La direction est responsable de la gouvernance du système qualité pharmaceutique, au travers
389 des revues de direction, et ce, afin de s'assurer de sa pertinence et de son efficacité en continu.

390

391 (b) La direction doit évaluer les conclusions des revues périodiques de la performance du procédé,
392 de la qualité du produit et du système qualité pharmaceutique, comme décrit en section 3 et 4.

393

394

395

396

397 **2.7 Gestion des activités sous-traitées et des composants achetés**

398

399 Le système qualité pharmaceutique (parmi lequel les responsabilités de la direction décrites au sein
400 de cette section) s'applique au contrôle et à la revue de toutes les activités sous-traitées, ainsi qu'à la
401 qualité des composants achetés. L'entreprise pharmaceutique doit s'assurer, du fait de sa
402 responsabilité finale, de la mise en place des processus nécessaires au contrôle des activités sous-
403 traitées et de la qualité des composants achetés. Ces processus doivent intégrer la question du risque
404 qualité et :

405

406 (a) Evaluer, avant tout externalisation d'une opération ou sélection d'un fournisseur, l'aptitude et
407 les compétences de l'éventuel contractant à exercer l'activité ou à fournir les composants, au
408 travers d'une chaîne de décision bien définie (par exemple, par des audits, une qualification,
409 une évaluation du composant) ;

410

411 (b) Définir les responsabilités et les processus de communication pour les activités mises en jeu
412 entre les parties impliquées. En ce qui concerne la sous-traitance, cela doit faire l'objet d'un
413 accord écrit entre le donneur d'ordre et le sous-traitant ;

414

415 (c) Surveiller et examiner la performance du contractant et la qualité des composants achetés au
416 fournisseur. Identifier et mettre en œuvre toute amélioration qui serait nécessaire ;

417

418 (d) S'assurer de l'origine de tous les composants et matières premières réceptionnés afin de
419 s'assurer qu'ils proviennent d'une chaîne d'approvisionnement agréée.

420

421

422 **2.8 La maîtrise du changement des droits de propriété d'un produit**

423

424 Lors que les droits de propriété d'un produit sont modifiés (par exemple, par le biais d'acquisitions),
425 la direction doit considérer la complexité de ce changement et s'assurer que :

426

427 (a) Les responsabilités sont définies pour toutes les entreprises impliquées ;

428

429 (b) L'information nécessaire a bien été transférée.

430

431

432 **3. AMELIORATION CONTINUE DES PERFORMANCES DU PROCEDE**

433

ET DE LA QUALITE DU PRODUIT

434

435 Cette partie décrit les différents objectifs de chacune des étapes du cycle de vie, ainsi que les quatre
436 éléments spécifiques au système qualité pharmaceutique (qui interviennent dans l'accomplissement
437 des objectifs régionaux de la ligne directive ICH Q10). Cela ne remet pas en cause les exigences
438 BPF.

439

440

3.1 Les objectifs de chacune des étapes du cycle de vie

441

442 Les objectifs de chacune des étapes du cycle de vie sont décrits ci-dessous.

443

444

445

446 3.1.1 Développement pharmaceutique

447

448 L'objectif des activités de développement pharmaceutique est de concevoir un produit et son
449 procédé de fabrication, et ce afin de satisfaire, de manière consistante, à un niveau de performance
450 attendu, de répondre aux besoins des patients et des professionnels de santé et aux exigences des
451 autorités réglementaires et des clients en interne. Les approches de développement pharmaceutique
452 sont décrites au sein de l'ICH Q8. Les résultats des études de développement exploratoire et
453 clinique – bien qu'étant en dehors du domaine d'application de cette ligne directrice – sont des
454 éléments d'entrée au développement pharmaceutique.

455

456 3.1.2 Transfert de technologies

457

458 L'objectif des activités de transfert de technologies est de transférer les connaissances sur le produit
459 et le procédé, du site de développement au site de production. Ce transfert peut également avoir lieu
460 entre deux sites de production. Cette connaissance est à l'origine du procédé de fabrication, de la
461 stratégie de surveillance et de l'approche des processus de validation et d'amélioration continue.

462

463 3.1.3 Fabrication commerciale

464

465 Les objectifs des activités de fabrication incluent la capacité à fabriquer le produit, à établir puis
466 maintenir une phase de maîtrise et à faciliter l'amélioration continue. Le système qualité
467 pharmaceutique doit permettre de s'assurer que les exigences qualité du produit sont régulièrement
468 satisfaites, que la performance du procédé est correctement atteinte, que l'ensemble des systèmes de
469 contrôle est approprié, que les opportunités d'amélioration sont identifiées et évaluées et que le
470 champ des connaissances est sans cesse élargi.

471

472 3.1.4 Arrêt du produit

473

474 L'objectif d'un arrêt de commercialisation est d'atteindre de manière efficace cette fin de vie. Une
475 approche prédéfinie doit être mise en œuvre afin de maîtriser les différentes activités, telles que la
476 conservation des documents et des échantillons et le maintien de l'évaluation du produit (par
477 exemple, par les réclamations ou les études de stabilité) et des retours d'information, conformément
478 aux exigences réglementaires.

479

480

481 **3.2 Les éléments du système qualité pharmaceutique**

482

483 Les éléments décrits ci-après peuvent aussi être requis en partie par les BPF. Cependant, le modèle
484 de l'ICH Q10 a pour objectif de renforcer ces différents éléments, promouvant ainsi une approche
485 de la qualité du produit en fonction de son cycle de vie. Ces quatre éléments sont :

486

– un système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit ;

487

– un système d'actions préventives et correctrices ;

488

– un système de maîtrise des changements ;

489

– une revue de direction sur la performance du procédé et la qualité du produit.

490

491 Ces éléments doivent être appliqués de manière cohérente et proportionnée au stade du cycle de vie
492 dans lequel se trouve chacun des produits, reconnaissant ainsi les différences et les objectifs propres
493 à chaque stade.

494

495 Les entreprises sont encouragées, tout au long du cycle de vie du produit, à évaluer les opportunités
496 d'approches innovantes pour l'amélioration de la qualité des produits.

497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546

Chaque élément décrit ci-après est accompagné d'un tableau illustrant quelques exemples d'application possible selon le cycle de vie du produit.

3.2.1 Système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit

Les entreprises pharmaceutiques doivent planifier et exécuter un système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit, et ce, afin de s'assurer du maintien d'une phase de maîtrise. Un système efficace de surveillance fournit l'assurance de l'aptitude continue des processus et contrôles à fabriquer un produit de qualité attendu et permet d'identifier les secteurs pouvant faire l'objet d'amélioration continue. Le système de surveillance de la performance du procédé et la qualité du produit doit :

- (a) Utiliser la gestion des risques qualité pour établir une stratégie de contrôle. Cela peut inclure les paramètres et attributs liés à la substance active, aux matières premières et composants constitutifs du produit, aux installations et aux conditions opératoires des équipements, aux contrôles en cours de production, aux spécifications du produit fini et aux méthodes et fréquences de contrôle et de surveillance. La stratégie de contrôle doit favoriser des flux opportuns d'information, en amont et en aval, et les actions préventives et correctives appropriées ;
- (b) Fournir les outils de mesure et d'analyse des paramètres et attributs identifiés au sein de la stratégie de contrôle (par exemple, la gestion des données et les outils statistiques) ;
- (c) Analyser les paramètres et attributs identifiés au sein de la stratégie de contrôle pour vérifier que les opérations sont continuellement dans une phase de maîtrise ;
- (d) Identifier les sources de variation affectant la performance du procédé et la qualité du produit, afin d'identifier les activités d'amélioration continue qui permettraient de les réduire ou de les maîtriser ;
- (e) Prendre en compte l'ensemble des retours faits sur la qualité des produits, qu'ils soient interne ou externe à l'entreprise (par exemple, les réclamations, les refus, les non conformités, les rappels, les déviations et les écarts d'audit et d'inspection) ;
- (f) Fournir les connaissances nécessaires au renforcement de la compréhension du procédé, enrichir l'espace de conception (si établi) et permettre des approches innovantes pour la validation du procédé.

547
548
549

Tableau I: Application du système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit tout au long du cycle de vie du produit

Développement pharmaceutique	Transfert de technologies	Fabrication commerciale	Arrêt du produit
Les connaissances générées et les surveillances conduites lors du développement pharmaceutique sur le procédé et le produit peuvent être utilisées pour établir la stratégie de contrôle de la production.	La surveillance déployée lors de la mise à l'échelle industrielle des capacités de production peut fournir une indication préliminaire sur la performance du procédé et permettre une intégration réussie des activités de production. Les connaissances acquises durant le transfert de technologie et les activités de mise à l'échelle industrielle peuvent être utiles pour davantage développer la stratégie de contrôle.	Un système bien défini de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit doit être appliqué afin de s'assurer des performances dans une phase de maîtrise et d'identifier des secteurs à améliorer.	Une fois que les activités de fabrication cessent, une surveillance, telle que les études de stabilité, doit se poursuivre jusqu'à la fin des études. Les actions sur un produit toujours présent sur le marché doivent être maintenues pour se conformer aux réglementations régionales.

550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574

3.2.2. Système d'actions correctives et préventives (CAPA)

L'entreprise pharmaceutique doit bénéficier d'un système d'actions préventives et correctrices, issues des investigations sur les réclamations, les refus, les non-conformités, les rappels, les déviations, les écarts d'audit et d'inspection et les tendances observées par le système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit. Une approche structurée du processus d'investigation doit être adoptée et avoir pour objectif de déterminer l'origine des causes. Le niveau d'effort fourni et la documentation de l'investigation doivent être proportionnés au niveau du risque, conformément à la ligne directrice ICH Q9. La méthodologie CAPA doit permettre l'amélioration du produit et du procédé et améliorer leur compréhension.

575
576
577
578

Tableau II: Application du système d'actions correctives et préventives tout au long du cycle de vie du produit

Développement pharmaceutique	Transfert de technologies	Fabrication commerciale	Arrêt du produit
La variabilité du produit et du procédé est explorée. La méthodologie CAPA est utile dès lors que les actions préventives et correctrices sont intégrées au design itératif et au processus de développement.	Le système CAPA peut être utilisé comme un système efficace de flux d'information en amont/ aval et d'amélioration continue.	Le système CAPA doit être appliqué et l'efficacité des actions doit être évaluée.	Le système CAPA doit se poursuivre au-delà de l'arrêt du produit. L'impact sur les produits encore sur le marché doit être pris en compte, ainsi que les autres produits éventuellement concernés.

579
580
581

3.2.3 Système de maîtrise des changements

582
583
584
585
586
587
588
589

L'innovation, l'amélioration continue, les résultats obtenus par la surveillance de la performance du procédé et la qualité du produit et les CAPA conduisent aux changements. Afin d'évaluer, améliorer et mettre en place correctement ces changements, une entreprise doit bénéficier d'un système efficace de maîtrise des changements. Il y a généralement des différences d'exigences dans les processus de maîtrise des changements, avant la soumission réglementaire initiale mais aussi après, lorsque des modifications au dossier réglementaire sont requises en application des exigences régionales.

590
591
592
593

Le système de maîtrise des changements permet d'asseoir une amélioration continue, entreprise de manière efficace et opportune. Il doit fournir un haut niveau d'assurance quant à l'absence de conséquences inattendues du fait des changements.

594
595
596

Le système de maîtrise des changements doit inclure les éléments suivants, et ce de manière appropriée en fonction de l'étape du cycle de vie du produit :

597
598
599
600

(a) La gestion du risque qualité doit être utilisée pour évaluer les changements proposés. Le niveau d'effort à fournir ainsi que les formalités de l'évaluation doivent être en rapport avec le niveau du risque ;

601
602
603
604
605
606
607
608
609
610

(b) Les changements proposés doivent être évalués en fonction de l'AMM, doivent prendre en considération l'espace de conception – si déterminé – ainsi que la compréhension du procédé et du produit. La nécessité ou non d'un dépôt de variations d'AMM ou d'une demande d'autorisation de modification technique auprès des autorités compétentes doit être évaluée en application des exigences régionales. A noter que, selon l'ICH Q8 et d'un point de vue des exigences réglementaires, des opérations menées au sein d'un espace de conception existant ne sont pas considérées comme étant un changement. Cependant, d'un point de vue du système qualité pharmaceutique, l'ensemble des changements doit être évalué au sein du système de maîtrise des changements de l'entreprise ;

611
612
613

(c) Les changements proposés doivent être évalués par une équipe d'experts, regroupant les expertises et connaissances de tous les secteurs pertinents (par exemple, le développement pharmaceutique, la production, l'assurance qualité, les affaires médicales et réglementaires),

614 afin de s'assurer qu'ils sont techniquement justifiés. Les critères d'évaluation prospective d'un
615 changement proposé doivent être définis.

616
617 (d) Une évaluation du changement doit être faite dès sa mise en œuvre et ce, afin de s'assurer que
618 les objectifs attendus sont atteints et qu'il n'existe pas d'impact délétère sur la qualité du
619 produit.

620
621
622 **Tableau III: Application du système de gestion des changements tout au long du cycle de vie**
623 **du produit**

624
625

Développement pharmaceutique	Transfert de technologies	Fabrication commerciale	Arrêt du produit
Les changements sont une partie inhérente au développement des processus. Ils doivent être documentés ; les formalités du processus de maîtrise des changements doivent être consistantes avec le stade de développement pharmaceutique.	Le système de maîtrise des changements doit fournir une gestion et une documentation des ajustements réalisés sur les processus durant les activités de transfert de technologies.	Un système établi de maîtrise des changements doit être mis en place pour la fabrication commerciale. Une supervision par le département qualité doit fournir l'assurance de l'utilisation appropriée des approches scientifiques et basées sur les risques.	Tout changement effectué après l'arrêt de commercialisation d'un produit doit être fait au travers d'un système approprié de maîtrise des changements.

626
627 **3.2.4. Revue de la direction sur la performance du procédé et la qualité du produit**
628

629 La revue de direction doit offrir l'assurance que la performance du procédé et la qualité du produit
630 sont présentes et maîtrisées tout au long du cycle de vie. Elle peut être envisagée, selon la taille et la
631 complexité de l'entreprise, sous la forme d'une série de revues faites à différents niveaux de
632 management dès lors qu'elle intègre des processus de communication et de remontée des
633 informations relatives à des problématiques qualité à la direction.

- 634
635 (a) Le système de revue de direction doit inclure :
- 636 (1) Les résultats des inspections réglementaires, des audits et de toutes autres évaluations, ainsi
637 que les engagements pris auprès des autorités sanitaires ;
 - 638 (2) Les revues périodiques qualité qui intègrent :
 - 639 (i) des mesures de la satisfaction client au travers notamment des réclamations et
640 des rappels ;
 - 641 (ii) les conclusions sur la performance du procédé et sur la surveillance de la
642 qualité du produit ;
 - 643 (iii) l'efficacité des changements mis en œuvre sur le procédé et le produit, parmi
644 lesquels ceux issus des actions préventives et correctives.
 - 645 (3) Toutes actions de suivi relatives aux précédentes revues de direction.
- 646
647 (b) Le système de revue de direction doit identifier des actions appropriés, telles que :
- 648 (1) Des améliorations à apporter sur les procédés de fabrications et sur les produits ;
 - 649 (2) De la mise à disposition, de la formation, de l'allocation (ou réallocation) de ressources ;

650 (3) Du captage et de la diffusion de connaissances.

651

652 **Tableau IV: Application de la revue par la direction des performances du procédé et de la**
653 **qualité du produit tout au long du cycle de vie du produit**

654

Développement pharmaceutique	Transfert de technologies	Fabrication commerciale	Arrêt du produit
Les aspects des revues de direction peuvent être envisagés de manière à assurer l'adéquation des produits et de la conception des processus.	Les aspects des revues de direction doivent être envisagés de manière à s'assurer que le produit et le procédé développés peuvent être mis en œuvre à l'échelle industrielle.	Les revues de direction doivent être un système structuré, tel que décrit précédemment, et doivent supporter l'amélioration continue.	Les revues de direction doivent inclure des paramètres tels que la stabilité du produit et les réclamations sur la qualité du produit.

655

656

657

658

4. AMELIORATION CONTINUE DU SYSTEME QUALITE

659

PHARMACEUTIQUE

660

661

662 Ce chapitre décrit les activités devant être mises en œuvre afin de gérer et d'améliorer en continue
663 le système qualité pharmaceutique.

664

4.1. Revue de la direction du système qualité pharmaceutique

666

667 La direction doit disposer d'un processus formalisé pour revoir de manière périodique le système de
668 qualité pharmaceutique. Cela doit inclure :

669

670 (a) Une mesure de la réalisation des objectifs du système qualité pharmaceutique ;

671

672 (b) Une évaluation des indicateurs de performance pouvant être utilisés pour surveiller l'efficacité
673 des processus au sein du système qualité pharmaceutique, ceux-ci étant par exemple :

674

(1) les réclamations, déviations, CAPA et le processus de maîtrise des changements ;

675

(2) les retours d'information sur les activités sous-traitées ;

676

(3) les processus d'auto-évaluation parmi lesquels les analyses de risque, de tendances et les
677 audits ;

678

(4) les évaluations externes telles les inspections réglementaires et les audits clients.

679

4.2. Surveillance des facteurs internes et externes impactant le système qualité pharmaceutique

681

682 Les facteurs devant être surveillés par la direction peuvent être :

683

684 (a) De nouvelles réglementations, directives ou problématiques qualité pouvant impacter le
685 système qualité pharmaceutique ;

686

687 (b) Des innovations pouvant renforcer le système qualité pharmaceutique ;

688

- 689
690 (c) Des changements d'environnement et d'objectifs commerciaux ;
691
692 (d) Des changements de droits de propriété des produits.
693

694 **4.3. Résultats de la revue de direction et de la surveillance**
695

696 Les résultats de la revue de direction sur le système qualité pharmaceutique et de la surveillance des
697 facteurs internes et externes peuvent inclure :

- 698
699 (a) Des améliorations du système qualité pharmaceutique et des processus associés ;
700
701 (b) Une allocation ou une réallocation des ressources et/ou de la formation du personnel ;
702
703 (c) Des révisions de la politique qualité et des objectifs qualité ;
704
705 (d) La documentation et la communication opportune et efficace des résultats de la revue de
706 direction et des actions mises en œuvre, y compris la remontée appropriée des problèmes à la
707 direction.

708 **5. GLOSSAIRE**

709

710

711 Les définitions de l'ICH et de l'ISO sont utilisées au sein de l'ICH Q10 dès lors qu'elles existent.
712 Dans le cas de l'ICH Q10, les termes « exigence », « exigences » et « nécessaire » correspondent
713 aux définitions ISO et ne reflètent pas nécessairement une exigence réglementaire. La source des
714 définitions est identifiée entre parenthèse à chaque fin de définition. En l'absence de définition
715 appropriée existante au sein de l'ICH ou d'ISO, une définition propre à l'ICH Q10 a été développée.

716

717 **Capacité d'un processus :**

718 Capacité d'un processus à réaliser un produit satisfaisant aux exigences relatives à ce produit. Le
719 concept de capacité d'un processus peut aussi être défini en termes statistiques. (ISO 9000 :2005)

720

721 **Maîtrise des changements :**

722 Une approche systématique pour proposer, évaluer, approuver, mettre en œuvre et réviser les
723 changements. (ICH Q10)

724

725 **Amélioration continue :**

726 Activité récurrente pour améliorer la capacité à satisfaire aux exigences. (ISO 9000 :2005)

727

728 **Stratégie de contrôle :**

729 Un panel de contrôles préétablis, basé sur les connaissances acquises sur le produit et le procédé,
730 qui garantit la performance du procédé et la qualité du produit. Les contrôles peuvent inclure les
731 paramètres et attributs liés :

- 732 - à la substance active, aux matières premières et aux composants du produit ;
- 733 - aux installations et conditions de fonctionnement des équipements ;
- 734 - aux contrôles en cours de fabrication ;
- 735 - aux spécifications du produit fini ;
- 736 - ainsi qu'aux méthodes associées et à la fréquence de surveillance et de contrôle. (ICH Q10).

737

738 **Action corrective :**

739 Action visant à éliminer la cause d'une non-conformité détectée ou d'une situation indésirable.
740 NOTE : une action corrective est entreprise pour éviter la récurrence alors qu'une action préventive
741 est entreprise pour éviter l'occurrence. (ISO 9000 :2005)

742

743 **Espace de conception :**

744 Combinaison multidimensionnelles de composants variables (exemple : qualité des matières
745 premières), de paramètres des procédés, et de leurs interactions, qui a démontré que la qualité du
746 produit est garantie. (ICH Q8)

747

748 **Facilitateur :**

749 Un outil ou un processus qui fournit les moyens d'atteindre un objectif. (ICH Q10)

750

751 **Flux d'informations en amont/ aval :**

752 **Aval :** Modification ou contrôle d'un processus ou d'un système par ses résultats ou effets.

753 **Amont :** Modification ou contrôle d'un processus par anticipation de ses résultats ou effets.
754 (Oxford Dictionary of English by Oxford University Press, 2003) Les flux d'informations en amont
755 et en aval peuvent être appliqués techniquement aux stratégies de contrôle des processus ou
756 conceptuellement en management de la qualité. (ICH Q10)

757

758 **Innovation :**
759 Introduction de nouvelles technologies ou méthodologies. (ICH Q10)
760

761 **Gestion des connaissances :**
762 Approche systématique permettant d'acquérir, analyser, stocker et diffuser des informations
763 relatives aux produits, aux procédés de fabrications et aux composants. (ICH Q10)
764

765 **Activités sous-traitées :**
766 Activités conduites par un accepteur d'ordre (contractant) en vertu d'un accord écrit avec un
767 donneur d'ordre. (ICH Q10)
768

769 **Indicateurs de performance :**
770 Valeurs mesurables utilisées pour quantifier des objectifs qualité illustrant la performance d'une
771 organisation, d'un processus ou d'un système. Dans certaines régions, le terme « mesures des
772 performances » peut aussi être utilisé. (ICH Q10)
773

774 **Système qualité pharmaceutique (SQP) :**
775 Système de management pour diriger et contrôler une entreprise pharmaceutique en matière de
776 qualité. (ICH Q10 basé sur la définition de l'ISO 9000 :2005)
777

778 **Action préventive :**
779 Action visant à éliminer la cause d'une potentielle non-conformité ou d'une autre situation
780 potentielle indésirable. NOTE : une action préventive est entreprise pour empêcher l'occurrence
781 tandis qu'une action corrective est entreprise pour empêcher la récurrence. (ISO 9000 :2005)
782

783 **Réalisation du produit :**
784 Réalisation du produit avec les attributs qualité appropriés pour satisfaire les besoins des patients,
785 des professionnels de santé, des autorités réglementaires (dont le respect de l'AMM) et les
786 exigences des clients en interne. (ICH Q10)
787

788 **Qualité :**
789 Aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à un produit, un système ou un processus à
790 satisfaire des exigences. (ICH Q9)
791

792 **Manuel qualité :**
793 Document spécifiant le système de management de la qualité d'un organisme. (ISO 9000 :2005)
794

795 **Objectifs qualité :**
796 Un moyen de traduire la politique qualité et les stratégies en des activités mesurables. (ICH Q10)
797

798 **Planification de la qualité :**
799 Partie du management de la qualité axée sur la fixation des objectifs qualité et la spécification des
800 processus opérationnels et des ressources afférentes, nécessaires pour atteindre les objectifs qualité.
801 (ISO 9000 :2005)
802

803 **Politique qualité :**
804 Orientations et intentions générales d'un organisme relatives à la qualité telles qu'elles sont
805 officiellement formulées par la direction. (ISO 9000 :2005)
806
807
808

809 **Management des risques qualité :**
810 Un processus systématique pour l'évaluation, le contrôle, la communication et la révision des
811 risques relatifs à la qualité d'un médicament, tout au long de son cycle de vie. (ICH Q9)

812
813 **Direction :**
814 Personne ou groupe de personne qui oriente et contrôle une entreprise ou un site au plus haut niveau
815 et qui est pourvu de l'autorité et des responsabilités pour mobiliser les ressources au sein de cette
816 entreprise ou de ce site (ICH Q10 basé sur la définition de l'ISO 9000 :2005).

817
818 **Phase maîtrisée :**
819 Phase pendant laquelle un panel de contrôles assure systématiquement (de façon reproductible), la
820 performance du procédé et de la qualité du produit. (ICH Q10)

821

822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833

ANNEXE 1

Opportunités potentielles pour améliorer les approches scientifiques et basées réglementairement sur les risques *

*Note : Cette annexe reflète les opportunités potentielles pour améliorer les approches réglementaires. Les processus réglementaires applicables seront déterminés par région.

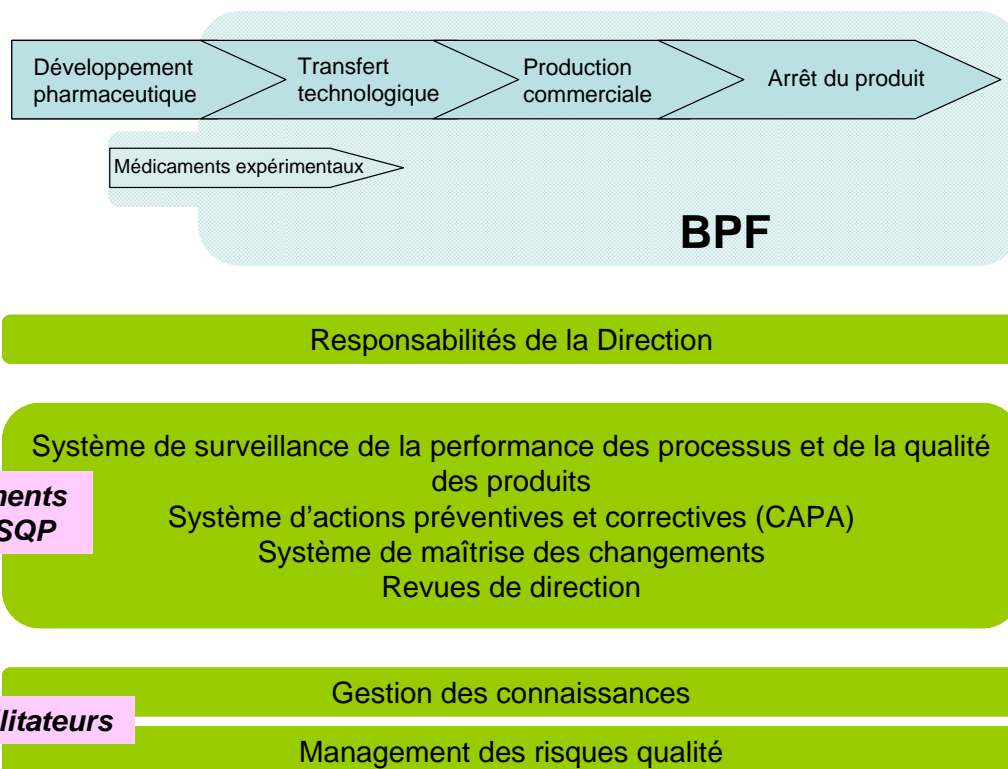
Scénario et opportunités potentielles

Scénario	Opportunités potentielles
1. Satisfaire aux exigences BPF	Status quo
2. Démontrer un système qualité pharmaceutique efficace, incluant une utilisation efficace des principes de management des risques qualité (exemples : ICH Q9 et ICH Q10).	Augmenter l'utilisation des approches basées sur le risque pour les inspections réglementaires.
3. Démontrer la compréhension du produit et du procédé, incluant une utilisation efficace des principes de management des risques qualité (exemples : ICH Q8 et ICH Q9).	<ul style="list-style-type: none">- faciliter les évaluations scientifiques de la qualité pharmaceutique ;- permettre des approches innovantes pour la validation du procédé ;- mettre en place la libération paramétrique des lots.
4. Démontrer la compréhension du produit et du procédé et l'efficacité du système qualité pharmaceutique, incluant une utilisation efficace des principes de management des risques qualité (exemples : ICH Q8, ICH Q9 et ICHQ10).	<ul style="list-style-type: none">- augmenter l'utilisation des approches basées sur le risque pour les inspections réglementaires.- faciliter les évaluations scientifiques de la qualité pharmaceutique ;- optimiser les processus de changements post AMM basés sur une approche scientifique et sur le risque, afin de maximiser les bénéfices fournis par l'innovation et l'amélioration continue ;- permettre des approches innovantes pour la validation du procédé ;- établir la libération paramétrique des lots.

834

835
836
837

ANNEXE 2



838
839

840 Ce schéma illustre les principales caractéristiques du modèle de l'ICH Q10 « *Système Qualité*
841 *Pharmaceutique* » (SQP). Le SQP couvre l'ensemble du cycle de vie d'un produit, incluant le
842 développement pharmaceutique, le transfert de technologie, la fabrication commerciale et l'arrêt du
843 produit, conformément à ce qui est illustré dans la partie supérieure du schéma SQP. De la même
844 manière, ce schéma montre que certaines spécifications du SQP s'étendent au-delà des exigences
845 BPF et que celles-ci s'appliquent également à la fabrication des produits expérimentaux.

846

847 La première barre horizontale souligne l'importance des responsabilités de la direction (expliquées
848 dans le chapitre 2) au regard de toutes les étapes du cycle de vie du produit. La barre horizontale
849 suivante liste les éléments du SQP qui constituent les piliers principaux du modèle. Ces éléments
850 doivent être appliqués de manière adaptée et proportionnée à chaque étape du cycle de vie, en
851 reconnaissant les opportunités d'identifier les domaines d'amélioration continue.

852

853 Enfin, les barres horizontales du bas représentent les facilitateurs du point de vue de la gestion des
854 connaissances et du risque qualité, qui sont également valables pour toutes les étapes du cycle de
855 vie. Ces facilitateurs supportent les objectifs du SQP, i.e. atteindre la réalisation du produit, établir
856 et maintenir une phase de maîtrise et faciliter l'amélioration continue.