

---

**BPF PARTIE III :**

**SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE (ICH Q10)**

---

## Table des matières

<b>1. Système qualité pharmaceutique</b> .....	<b>3</b>
1.1. Introduction .....	3
1.2. Domaine d'application.....	3
1.3. Relation l'ICH Q10 avec les exigences BPF régionales, les standards ISO et ICH Q7 .....	4
1.4. Relation l'ICH Q10 avec les approches réglementaires .....	4
1.5. Les objectifs de l'ICH Q10 .....	4
1.6. Les facilitateurs: gestion des connaissances et gestion du risque qualité.....	5
1.7. Eléments de conception et de contenu .....	5
1.8. Le Manuel qualité .....	6
<b>2. Responsabilité de la direction</b> .....	<b>6</b>
2.1. L'engagement de la direction .....	6
2.2. La politique qualité .....	7
2.3. Planification de la qualité .....	7
2.4. Gestion des ressources .....	7
2.5. Communication interne .....	7
2.6. Revue de direction .....	7
2.7. Gestion des activités sous-traitées et des matières achetées .....	8
2.8. La maîtrise du changement des droits de propriété du produit .....	8
<b>3. Amélioration continue des performances du procédé et de la qualité du produit</b> .....	<b>8</b>
3.1. Objectifs des étapes du cycle de vie .....	8
3.2. Les éléments du système qualité pharmaceutique .....	9
<b>4. Amélioration continue du système de qualité pharmaceutique</b> .....	<b>13</b>
4.1. Revue de direction du système qualité pharmaceutique .....	13
4.2. Monitoring des facteurs internes et externes impactant le système qualité pharmaceutique .....	13
4.3. Résultats de la revue de direction et du monitoring .....	14
<b>5. Glossaire</b> .....	<b>15</b>
<b>Annexe 1</b> .....	<b>17</b>
<b>Annexe 2</b> .....	<b>18</b>

# 1. Système qualité pharmaceutique

## 1.1. Introduction

Ce document établit une nouvelle ligne directrice tripartite ICH qui décrit un modèle de système de management de la qualité efficace pour l'industrie pharmaceutique, dénommé « système qualité pharmaceutique ». Ce terme désigne donc, au sein de cette ligne directrice, 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 Standards 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 est un modèle de système qualité pharmaceutique qui 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 fait actuellement partie d'exigences BPF régionales. L'ICH Q10 n'a pas vocation à créer de nouvelles exigences en sus des requis réglementaires actuels. En conséquence, les spécifications de l'ICH Q10 qui vont au-delà des exigences BPF régionales actuelles 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. L'implémentation de l'ICH Q10 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 fabrication des substances actives pharmaceutiques (Active Pharmaceutical Substance ou API) 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 du cycle de vie du produit, reconnaissant ainsi les différences et les objectifs propres à chaque étape (voir section 3).

En ce qui concerne cette ligne directrice, 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 ;
  - développement de la 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 du passage à l'échelle industrielle ;
  - développement des méthodes analytiques.
- Transfert de technologie
  - transfert de nouveaux produits, du développement à la fabrication ;
  - transfert de produits commercialisés dans l'enceinte ou entre les sites de fabrication et d'analyse.
- Fabrication commerciale
  - achat et contrôle des matières ;
  - fourniture des installations, des utilités et des équipements ;
  - production (y compris le conditionnement et l'étiquetage) ;

- contrôle qualité et assurance qualité;
- libération ;
- stockage ;
- distribution (à l'exclusion des activités des distributeurs en gros).
- Arrêt du produit
  - conservation de la documentation ;
  - conservation des échantillons ;
  - évaluation continue du produit et retour d'information.

### **1.3. Relation entre l'ICH Q10 et les exigences BPF régionales, les standards ISO et l'ICH Q7**

Les exigences BPF régionales, la ligne directrice ICH Q7, le « Guide des bonnes pratiques de fabrication des substances actives pharmaceutiques », ainsi que les normes ISO dédiées au système de gestion de la qualité constituent le fondement de l'ICH Q10. Afin de satisfaire aux objectifs décrits ci-après, l'ICH Q10 s'étend au-delà des exigences BPF en décrivant des éléments spécifiques du système qualité et les responsabilités de la direction. L'ICH Q10 constitue un modèle harmonisé et global d'un système qualité pharmaceutique applicable tout au long du cycle de vie d'un produit. Il est destiné à être utilisé conjointement avec les exigences BPF régionales.

Les BPF régionales ne s'adressent pas explicitement à tous les stades du cycle de vie du produit (par exemple, le développement). Les éléments du système qualité et les responsabilités de la direction décrits au sein de cette ligne directrice visent à encourager les approches scientifiques et d'analyse des risques, à chaque étape du cycle de vie, favorisant ainsi l'amélioration continue tout au long du cycle de vie du produit.

### **1.4. Relation entre l'ICH Q10 et les approches réglementaires**

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

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

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

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

Il s'agit d'établir, d'implémenter et de maintenir un système capable d'assurer la mise à disposition de produits de qualité appropriée pour satisfaire aux besoins des patients, des professionnels de la santé, des autorités réglementaires (y compris le respect des dossiers réglementaire approuvés) et des autres clients, externes et internes.

#### **1.5.2. Etablir et maintenir une phase de maîtrise**

L'objectif est de développer et d'utiliser des systèmes efficaces de monitoring et de contrôle de la performance du procédé et de la qualité des produits, offrant ainsi l'assurance du maintien de la pertinence et des capacités des processus. La gestion des risques qualité peut être utile pour déterminer les systèmes de contrôle et de monitoring.

#### **1.5.3. Faciliter l'amélioration continue**

Il s'agit d'identifier et de mettre en œuvre les améliorations appropriées sur le procédé

et la qualité du produit, de réduire la variabilité, de renforcer les innovations et le système qualité pharmaceutique, et ce afin d'augmenter la capacité à satisfaire constamment les besoins de qualité. La gestion des risques qualité peut être utile pour identifier et hiérarchiser les secteurs d'amélioration continue.

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

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

#### **1.6.1. Gestion des connaissances**

La connaissance du produit et du procédé doit être maîtrisée depuis le développement du produit jusqu'à son arrêt de commercialisation (celui-ci étant inclus). Par exemple, l'approche scientifique des activités de développement permet de connaître le produit et de comprendre le procédé. La gestion des connaissances est une approche systématique visant à acquérir, analyser, stocker et diffuser les informations relatives aux produits, aux procédés de fabrication et aux composants. Les sources de connaissance incluent, mais ne sont pas limitées au savoir préalable (domaine public ou documentation en interne), aux études de développement pharmaceutique, aux activités de transfert de technologie, aux études de validation des processus durant tout le cycle de vie du produit, à l'expérience de fabrication, à l'innovation, à l'amélioration continue et aux activités de gestion des changements.

#### **1.6.2. Gestion des risques qualité**

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

### **1.7. Éléments de conception et contenu**

- a) La conception, l'organisation et la documentation du système qualité pharmaceutique doivent être claires et convenablement structurées afin de faciliter la compréhension partagée et une application cohérente.
- b) Les éléments de l'ICH Q10 doivent être appliqués d'une manière appropriée et proportionnée à chaque étape du cycle de vie du produit, reconnaissant ainsi les différences d'objectifs et de connaissances disponibles de chaque étape.
- c) La taille et la complexité des activités de l'entreprise doivent être prises en considération lors du développement d'un nouveau système qualité pharmaceutique ou lorsque le système existant est modifié. La conception du système qualité pharmaceutique doit intégrer des principes appropriés de gestion des risques. Tandis que certains aspects du système qualité pharmaceutique peuvent être déployés à l'échelle de l'entreprise et que d'autres sont spécifiques à un site, l'efficacité du système est normalement démontrée au niveau du site.
- d) Le système qualité pharmaceutique doit inclure, de manière appropriée, les processus, ressources et responsabilités nécessaires à l'assurance de la qualité des activités sous-traitées et des matières achetées, comme décrit en section 2.7.
- e) Les responsabilités de la direction, comme décrit en section 2, doivent être identifiées au sein du système qualité pharmaceutique.
- f) Le système qualité pharmaceutique doit inclure les éléments suivants, comme décrit

en section 3 : monitoring de la performance du procédé et de la qualité du produit, actions correctrices et préventives, gestion des changements et revue de direction.

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

### **1.8. Le manuel qualité**

Un manuel qualité – ou tout autre approche documentaire équivalente – doit être établi et décrire le système qualité pharmaceutique. Cette description doit inclure :

- a) La politique qualité (voir section 2) ;
- b) Le domaine d'application du système qualité pharmaceutique ;
- c) L'identification des processus du système qualité pharmaceutique, ainsi que leur séquençement, leurs liens et interdépendances. Des cartographies et des logigrammes des processus peuvent être des outils utiles pour représenter les processus du système qualité pharmaceutique de façon visuelle ;
- d) Les responsabilités de la direction au sein du système qualité pharmaceutique (voir section 2).

## **2. Responsabilité de la direction**

Le leadership est essentiel à la mise en place et au maintien de l'engagement qualité de l'entreprise ainsi qu'à 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 efficace est en place pour satisfaire aux objectifs qualité, et que 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, à l'implémentation, au monitoring 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 rôles, les responsabilités, les autorités et les relations, individuels et collectifs, de 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, disposant de l'autorité suffisante pour assumer certaines responsabilités du système qualité pharmaceutique, est requise par les réglementations régionales ;
  - 5) Conduire des revues de direction sur la performance du procédé, la qualité du produit et le 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 matière de 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.

## **2.3. Planification de la qualité**

- a) La direction doit assurer que les objectifs qualité, nécessaires à la mise en œuvre de la politique qualité, sont définis et communiqués.
- b) Les objectifs qualité doivent être supportés à tous les niveaux pertinents de l'entreprise.
- c) Les objectifs qualité doivent être alignés sur la stratégie de l'entreprise et être cohérents avec sa politique qualité.
- d) La direction doit fournir les ressources et formations appropriés pour atteindre les objectifs qualité.
- e) Les indicateurs de performance mesurant les progrès réalisés par rapport aux objectifs qualité doivent être établis, surveillés, communiqués régulièrement et faire l'objet d'actions appropriées, comme décrit dans la section 4.1 de ce document.

## **2.4. Gestion des ressources**

- a) La direction doit déterminer et donner les moyens suffisants et adéquats (humains, financiers, matériels, et en termes d'installations et d'équipements) pour mettre en place et maintenir le système qualité pharmaceutique et pour améliorer continuellement son efficacité.
- b) La direction doit s'assurer que les ressources sont convenablement utilisées pour un produit, processus ou site spécifique.

## **2.5. Communication interne**

- a) La direction doit s'assurer que des processus de communication adéquats sont établis et mis en œuvre au sein de l'organisation.
- b) Les processus de communication doivent permettre le flux des informations appropriées entre tous les niveaux de l'entreprise.
- c) Les processus de communication doivent permettre une remontée appropriée et opportune de certains problèmes de qualité des produits et du système qualité pharmaceutique.

## **2.6. Revue de direction**

- a) La direction est responsable de la gouvernance du système qualité pharmaceutique, au travers des revues de direction, et ce afin de s'assurer de sa pertinence et de son efficacité en continu.
- b) La direction doit évaluer les conclusions des revues périodiques de la performance du procédé, de la qualité du produit et du système qualité pharmaceutique, comme décrit aux sections 3 et 4.

## **2.7. Gestion des activités sous-traitées et des matières achetées**

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

- a) Evaluer, avant toute sous-traitance d'une opération ou sélection d'un fournisseur de matières, l'aptitude et les compétences de l'éventuel contractant à exercer l'activité ou à fournir les matières via une chaîne d'approvisionnement bien définie (par exemple, par des audits, une qualification, une évaluation de la matière) ;
- b) Définir les responsabilités et les processus de communication pour les activités des parties impliquées liées à la qualité. En ce qui concerne la sous-traitance, cela doit faire l'objet d'un accord écrit entre le donneur d'ordre et le sous-traitant ;
- c) Surveiller et examiner la performance du contractant ou la qualité des matières provenant du fournisseur. Identifier et mettre en œuvre toute amélioration qui serait nécessaire ;
- d) Vérifier que tous les composants et matières premières réceptionnés proviennent de sources approuvées et via la chaîne d'approvisionnement convenue.

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

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

- a) Les responsabilités en continu sont définies pour toutes les entreprises impliquées ;
- b) L'information nécessaire est transférée.

## **3. Amélioration continue des performances du procédé et de la qualité du produit**

Cette section décrit les objectifs de chaque étape du cycle de vie, ainsi que les quatre éléments spécifiques au système qualité pharmaceutique qui complètent les exigences des BPF pour atteindre les objectifs de l'ICH Q10, comme décrit en section 1.5. Ceci ne remet pas en cause les exigences régionales des BPF.

### **3.1. Objectifs des étapes du cycle de vie**

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

#### **3.1.1. Développement pharmaceutique**

L'objectif des activités de développement pharmaceutique est de concevoir un produit et son procédé de fabrication afin d'atteindre constamment le niveau de performance attendu, de répondre aux besoins des patients et des professionnels de la santé, et de satisfaire aux exigences des autorités réglementaires et des clients en interne. Les approches de développement pharmaceutique sont décrites dans l'ICH Q8. Les résultats des études de développement exploratoire et clinique – bien qu'étant en dehors du domaine d'application de cette ligne directrice – sont des éléments d'entrée au développement pharmaceutique.

#### **3.1.2. Transfert de technologies**

L'objectif des activités de transfert de technologies est de transférer la connaissance du produit et du procédé entre le développement et la fabrication, à l'intérieur ou entre



sites de fabrication, pour la réalisation du produit. Cette connaissance est à la base du procédé de fabrication, de la stratégie de contrôle, de l'approche de validation du processus et de l'amélioration continue.

### **3.1.3. Fabrication commerciale**

Les objectifs des activités de fabrication incluent la capacité à fabriquer le produit, à établir puis maintenir un niveau de maîtrise et à faciliter l'amélioration continue. Le système qualité pharmaceutique doit permettre de s'assurer que les exigences qualité du produit sont satisfaites en routine, qu'une performance correcte du procédé est atteinte, que l'ensemble des systèmes de contrôle est approprié, que les opportunités d'amélioration sont identifiées et évaluées et que le champ des connaissances est sans cesse élargi.

### **3.1.4. Arrêt du produit**

L'objectif d'un arrêt de commercialisation est de gérer de manière efficace l'étape finale du cycle de vie du produit. Pour l'arrêt d'un produit, une approche prédéfinie doit être mise en œuvre afin de gérer les activités telles que la conservation des documents et des échantillons et le maintien de l'évaluation du produit (par exemple, la gestion des plaintes et les études de stabilité) et des retours d'information, conformément aux exigences réglementaires.

## **3.2. Les éléments du système qualité pharmaceutique**

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

- un système de monitoring de la performance du procédé et de la qualité du produit ;
- un système d'actions préventives et correctrices (CAPA) ;
- un système de gestion des changements ;
- une revue de direction sur la performance du procédé et la qualité du produit.

Ces éléments doivent être appliqués de manière appropriée et proportionnée à chaque étape du cycle de vie du produit, reconnaissant ainsi les différences et les objectifs propres à chaque étape. Les entreprises sont encouragées, tout au long du cycle de vie du produit, à évaluer les opportunités d'approches innovantes pour l'amélioration de la qualité des produits.

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

### **3.2.1. Système de monitoring de la performance du procédé et de la qualité du produit**

Les entreprises pharmaceutiques doivent planifier et implémenter un système de monitoring 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 monitoring fournit l'assurance de l'aptitude continue des processus et contrôles à fabriquer un produit de la qualité attendue et permet d'identifier les points d'amélioration continue. Le système de monitoring de la performance du procédé et de 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 monitoring. La stratégie de contrôle doit favoriser des flux d'informations en amont et en aval en temps utile, 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, pour que les activités d'amélioration continue potentielles puissent les réduire ou les maîtriser ;
- e) Prendre en compte les retours faits sur la qualité des produits, qu'ils soient internes ou externes à l'entreprise (par exemple, les réclamations, les rejets de lot, les non-conformités, les rappels, les déviations, les déficiences constatées durant des audits et des inspections réglementaires) ;
- 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.

**Tableau 1 : Application du système de monitoring de la performance du procédé et de la qualité du produit tout au long du cycle de vie du produit**

Développement pharmaceutique	Transfert de technologie	Fabrication commerciale	Arrêt du produit
Les connaissances du procédé et du produit générées et le monitoring du process et du produit tout au long du développement peuvent être utilisés pour établir la stratégie de contrôle de la production.	Le monitoring durant la mise à l'échelle industrielle peut fournir une indication préliminaire sur la performance du procédé et permettre une intégration réussie dans les activités de production. Les connaissances acquises durant le transfert et la mise à l'échelle industrielle peuvent être utiles pour davantage développer la stratégie de contrôle.	Un système bien défini de monitoring de la performance du procédé et de la qualité du produit doit être appliqué afin de garantir les performances dans un état de maîtrise et d'identifier des secteurs à améliorer.	Une fois que les activités de fabrication cessent, un monitoring, comme par exemple les études de stabilité, doit se poursuivre jusqu'à la fin des études. Les actions appropriées sur un produit toujours présent sur le marché doivent être maintenues conformément aux réglementations régionales.

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

L'entreprise pharmaceutique doit bénéficier d'un système d'implémentation des actions préventives et correctrices issues des investigations sur les plaintes, les rejets de lot, les non-conformités, les rappels, les déviations, les déficiences constatées lors des audits et des inspections réglementaires, et les tendances observées par le système de monitoring de la performance du procédé et de la qualité du produit. Une approche structurée du processus d'investigation doit être adoptée, avec pour objectif de déterminer la cause à l'origine du problème. Le niveau d'effort fourni, la formalité et la documentation de l'investigation doivent être proportionnés au niveau de risque, conformément à l'ICH Q9. La méthodologie CAPA doit permettre l'amélioration du produit et du procédé et améliorer leur compréhension.

**Tableau 2 : Application du système d’actions correctives et préventives tout au long du cycle de vie du produit**

Développement pharmaceutique	Transfert de technologie	Fabrication commerciale	Arrêt du produit
La variabilité du produit ou 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’informations 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 après 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.

### 3.2.3. Système de gestion des changements

L’innovation, l’amélioration continue, les résultats obtenus par le monitoring de la performance du procédé et de la qualité du produit et les CAPA sont les moteurs des changements. Afin d’évaluer, d’approuver et d’implémenter correctement ces changements, une entreprise doit avoir un système efficace de gestion des changements. Il y a généralement des différences de formalité entre les processus de gestion des changements, avant et après la soumission réglementaire initiale, lorsque des modifications au dossier réglementaire pourraient être requises en application des exigences régionales.

Le système de gestion des changements garantit que l’amélioration continue se fait de manière efficace et opportune. Il doit fournir un haut niveau d’assurance quant à l’absence de conséquences inattendues du fait d’un changement.

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

- a) La gestion du risque qualité doit être utilisée pour évaluer les changements proposés. Le niveau d’effort à fournir et de formalisation de l’évaluation doivent être proportionnels au niveau du risque ;
- b) Les changements proposés doivent être évalués en fonction de l’autorisation de mise sur le marché (AMM), en tenant compte de l’espace de conception – si déterminé – et/ou de la compréhension actuelle du procédé et du produit. La nécessité ou non de modifier le dossier d’AMM doit être évaluée en application des réglementations régionales. Selon l’ICH Q8 et du point de vue des exigences réglementaires, des opérations menées au sein de l’espace de conception existant ne sont pas considérées comme un changement. Cependant, du point de vue du système qualité pharmaceutique, tous les changements doivent être évalués par le système de gestion des changements de l’entreprise ;
- c) Les changements proposés doivent être évalués par une équipe d’experts regroupant l’expertise et les connaissances des secteurs pertinents (par exemple, le développement pharmaceutique, la fabrication, l’assurance qualité, les affaires médicales et réglementaires), afin de s’assurer qu’ils sont techniquement justifiés. Des critères d’évaluation prospective d’un changement proposé doivent être définis.
- d) Une évaluation du changement doit être faite après sa mise en œuvre pour s’assurer que les objectifs attendus sont atteints et qu’il n’existe pas d’impact délétère sur la qualité du produit.

**Tableau 3 : Application du système de gestion des changements tout au long du cycle de vie du produit**

Développement pharmaceutique	Transfert de technologie	Fabrication commerciale	Arrêt du produit
Les changements sont une partie inhérente du processus de développement et doivent être documentés ; la formalisation du processus de gestion des changements doit être adaptée au stade de développement pharmaceutique.	Le système de gestion des changements doit fournir une gestion et une documentation des ajustements réalisés sur le procédé durant les activités de transfert de technologie.	Un système formel de gestion des changements doit être 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 via un système approprié de gestion des changements.

#### **3.2.4. Revue de la direction sur la performance du procédé et la qualité du produit**

La revue de direction doit offrir l'assurance que la performance du procédé et la qualité du produit sont gérées tout au long du cycle de vie. Selon la taille et la complexité de l'entreprise, elle peut être réalisée sous la forme d'une série de revues faites à différents niveaux de management ; elle doit intégrer des processus opportuns de communication et de remontée des informations pour soumettre des problématiques qualité appropriées aux hauts niveaux de direction.

- 1) Le système de revue de direction doit inclure :
  - a. Les résultats des inspections réglementaires, des audits et des autres évaluations, ainsi que les engagements pris auprès des autorités réglementaires ;
  - b. Des revues périodiques qualité, qui intègrent :
    - i. des mesures de la satisfaction client, au travers notamment des plaintes et des rappels ;
    - ii. les conclusions sur la performance du procédé et sur le monitoring de la qualité du produit ;
    - iii. l'efficacité des changements mis en œuvre sur le procédé et le produit, parmi lesquels ceux issus des actions préventives et correctives.
  - c. Toutes les actions de suivi issues des précédentes revues de direction.
- 2) Le système de revue de direction doit identifier des actions appropriés, telles que :
  - a) Des améliorations à apporter sur les procédés de fabrication et sur les produits ;
  - b) La mise à disposition, la formation, la réallocation de ressources ;
  - c) L'acquisition et la diffusion des connaissances.

**Tableau 4: Application de la revue par la direction des performances 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 aspects des revues de direction peuvent être appliqués de manière à assurer l'adéquation de la conception du produit et du procédé.	Les aspects des revues de direction doivent être appliqués 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, comme décrit ci-dessus, et doivent soutenir 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.

#### **4. Amélioration continue du système qualité pharmaceutique**

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

##### ***4.1. Revue de direction du système qualité pharmaceutique***

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

- 1) Une mesure de la réalisation des objectifs du système qualité pharmaceutique ;
- 2) Une évaluation des indicateurs de performance pouvant être utilisés pour surveiller l'efficacité des processus au sein du système qualité pharmaceutique, ceux-ci étant par exemple :
  - a) les processus de gestion des plaintes, des déviations, des CAPA et des changements ;
  - b) les retours d'information sur les activités sous-traitées ;
  - c) les processus d'auto-évaluation parmi lesquels les analyses de risque, les tendances et les audits ;
  - d) les évaluations externes telles les inspections réglementaires et les audits clients.

##### ***4.2. Monitoring des facteurs internes et externes impactant le système qualité pharmaceutique***

Les facteurs devant être surveillés par la direction peuvent être :

- a) De nouvelles réglementations, directives ou problématiques qualité pouvant impacter le système qualité pharmaceutique ;
- b) Des innovations pouvant renforcer le système qualité pharmaceutique ;
- c) Des changements d'environnement et d'objectifs commerciaux ;
- d) Des changements de droits de propriété des produits.

### **4.3. Résultats de la revue de direction et du monitoring**

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

- e) Des améliorations du système qualité pharmaceutique et des processus associés ;
- f) Une allocation ou une réallocation des ressources et/ou de la formation du personnel ;
- g) Des révisions de la politique qualité et des objectifs qualité ;
- h) La documentation et la communication opportune et efficace des résultats de la revue de direction et des actions mises en œuvre, y compris la remontée appropriée des problèmes à la direction.

## 5. Glossaire

Les définitions de l'ICH et de l'ISO sont utilisées au sein de l'ICH Q10 dès lors qu'elles existent. Dans le cas de l'ICH Q10, lorsque les termes « exigence », « exigences » et « nécessaire » apparaissent dans une définition ISO, ils ne reflètent pas nécessairement une exigence réglementaire. La source des définitions est identifiée entre parenthèse après la définition. En l'absence de définition ICH ou ISO appropriée existante, une définition propre à l'ICH Q10 a été développée.

### **Action corrective :**

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

### **Action préventive :**

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

### **Activités sous-traitées :**

Activités effectuées par un accepteur d'ordre (contractant) en vertu d'un accord écrit avec un donneur d'ordre. (ICH Q10)

### **Amélioration continue :**

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

### **Capacité d'un processus :**

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

### **Direction :**

Personne ou groupe de personnes qui dirige et contrôle une entreprise ou un site au plus haut niveau et qui est pourvu de l'autorité et des responsabilités pour mobiliser les ressources au sein de cette entreprise ou de ce site. (ICH Q10, basé en partie sur ISO 9000:2005)

### **Espace de conception :**

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

### **Facilitateur :**

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

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

Amont : Modification ou contrôle d'un processus ou d'un système par ses résultats ou effets.

Aval : Modification ou contrôle d'un processus par anticipation de ses résultats ou effets. (Oxford Dictionary of English by Oxford University Press, 2003)

Les flux d'informations en amont et en aval peuvent être appliqués techniquement aux stratégies de contrôle des processus ou conceptuellement en gestion de la qualité. (ICH Q10)

### **Gestion des changements :**

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

### **Gestion des connaissances :**

Approche systématique permettant d'acquérir, analyser, stocker et diffuser des informations relatives aux produits, aux procédés de fabrication et aux composants. (ICH Q10)

### **Gestion des risques qualité :**

Un processus systématique pour l'évaluation, le contrôle, la communication et la revue

des risques relatifs à la qualité d'un médicament, tout au long de son cycle de vie. (ICH Q9)

**Indicateurs de performance :**

Valeurs mesurables utilisées pour quantifier des objectifs qualité reflétant la performance d'une organisation, d'un processus ou d'un système, appelé aussi « mesures des performances » dans certaines régions. (ICH Q10)

**Innovation :**

Introduction de nouvelles technologies ou méthodologies. (ICH Q10)

**Manuel qualité :**

Document spécifiant le système de gestion de la qualité d'une organisation. (ISO 9000:2005)

**Objectifs qualité :**

Un moyen de traduire la politique et les stratégies qualité en des activités mesurables. (ICH Q10)

**Phase de maîtrise :**

Phase pendant laquelle un panel de contrôles assure systématiquement et de façon reproductible la performance du procédé et de la qualité du produit. (ICH Q10)

**Planification de la qualité :**

Partie de la gestion de la qualité axée sur la fixation des objectifs qualité et la spécification des processus opérationnels et des ressources afférentes, nécessaires pour atteindre les objectifs qualité. (ISO 9000:2005)

**Politique qualité :**

Intentions et orientation générales d'une organisation relatives à la qualité telles qu'elles sont officiellement formulées par la direction. (ISO 9000:2005)

**Qualité :**

Le degré auquel un ensemble de caractéristiques intrinsèques à un produit, un système ou un processus satisfait aux exigences. (ICH Q9)

**Réalisation du produit :**

Réalisation du produit avec les attributs qualité appropriés pour rencontrer les besoins des patients, des professionnels de santé et des autorités réglementaires (y inclus le respect de l'AMM) ainsi que les exigences des clients en interne. (ICH Q10)

**Stratégie de contrôle :**

Un panel de contrôles préétablis, basé sur les connaissances acquises sur le produit et le procédé, qui garantit la performance du procédé et la qualité du produit. Les contrôles peuvent inclure les paramètres et attributs liés à la substance active, aux matières premières et aux composants du produit, aux installations et conditions de fonctionnement des équipements, aux contrôles en cours de fabrication, aux spécifications du produit fini, ainsi qu'aux méthodes associées et à la fréquence de monitoring et de contrôle. (ICH Q10)

**Système qualité pharmaceutique (SQP) :**

Système de gestion pour diriger et contrôler une entreprise pharmaceutique en matière de qualité. (ICH Q10, basé sur ISO 9000:2005)



## Annexe 1

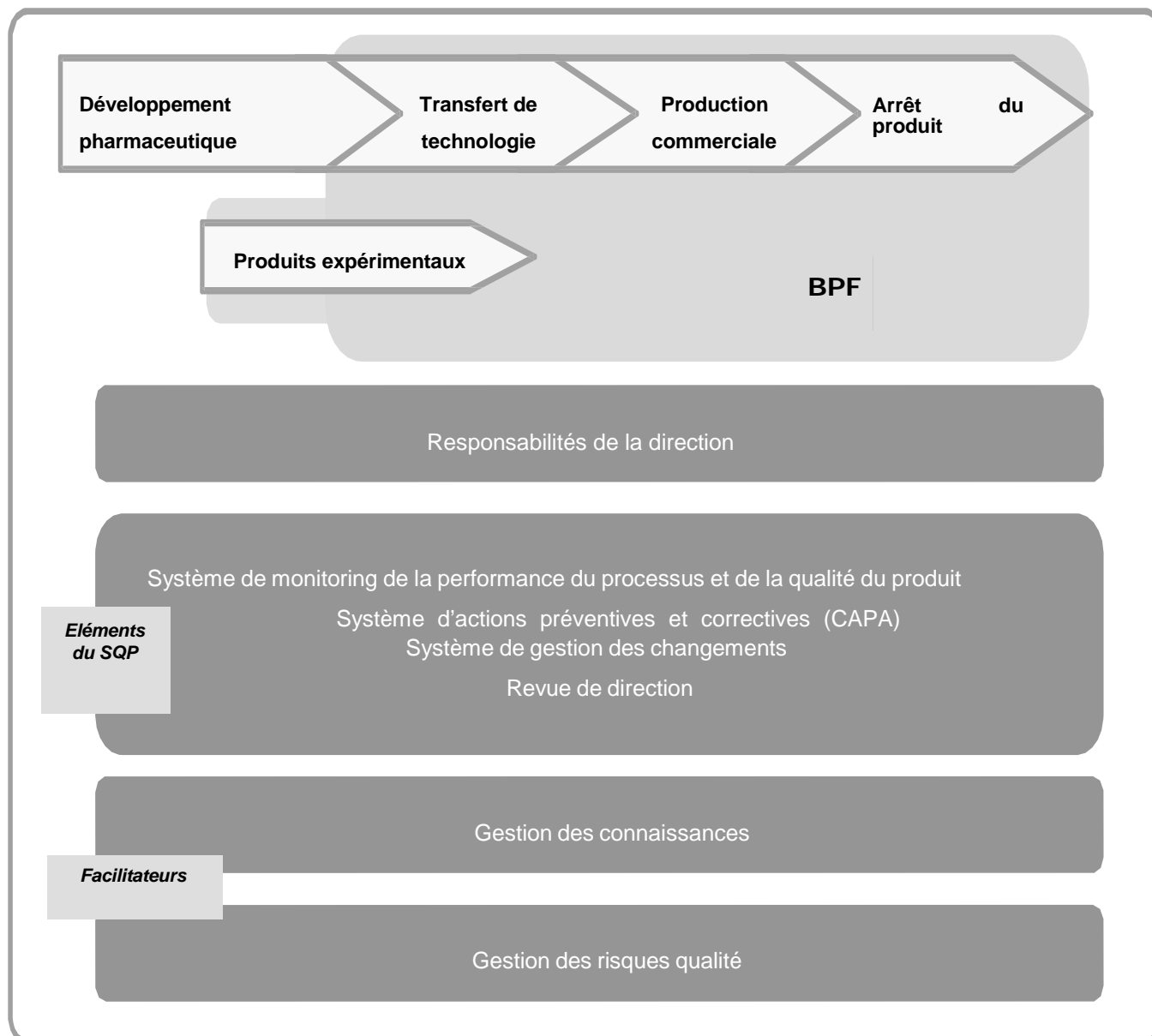
### Opportunités potentielles pour améliorer les approches réglementaires scientifiques et basées sur les risques \*

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

Scénario	Opportunités potentielles
1. Satisfaire aux exigences BPF	Compliance - status quo
2. Faire preuve d'un système qualité pharmaceutique efficace, incluant une utilisation efficace des principes de gestion des risques qualité (par ex. ICH Q9 et ICH Q10).	Opportunité de : <ul style="list-style-type: none"><li>• augmenter l'utilisation des approches basées sur le risque pour les inspections réglementaires.</li></ul>
3. Faire preuve d'une compréhension du produit et du procédé, incluant une utilisation efficace des principes de gestion des risques qualité (exemples : ICH Q8 et ICH Q9).	Opportunité de : <ul style="list-style-type: none"><li>• faciliter les évaluations scientifiques de la qualité pharmaceutique ;</li><li>• permettre des approches innovantes pour la validation du procédé ;</li><li>• établir des mécanismes de libération en temps réel.</li></ul>
4. Faire preuve d'un système qualité pharmaceutique efficace et d'une compréhension du produit et du procédé, incluant l'utilisation des principes de gestion des risques qualité (par ex. ICH Q8, ICH Q9 et ICH Q10).	Opportunité de : <ul style="list-style-type: none"><li>• augmenter l'utilisation des approches basées sur le risque pour les inspections réglementaires ;</li><li>• faciliter les évaluations scientifiques de la qualité pharmaceutique ;</li><li>• optimiser les processus de changements post autorisation basés sur une approche scientifique et sur le risque, afin de maximiser les bénéfices fournis par l'innovation et l'amélioration continue ;</li><li>• permettre des approches innovantes pour la validation du procédé ;</li><li>• établir des mécanismes de libération en temps réel.</li></ul>

## Annexe 2

### Schéma du modèle de système qualité pharmaceutique ICH Q10



Ce schéma illustre les principales caractéristiques du modèle de Système Qualité Pharmaceutique (SQP) de l'ICH Q10. Le SQP couvre l'ensemble du cycle de vie d'un produit, y inclus le développement pharmaceutique, le transfert de technologie, la fabrication commerciale et l'arrêt du produit, comme illustré dans la partie supérieure du schéma. Ce schéma montre que le SQP s'étend au-delà des exigences BPF régionales. Il illustre aussi que les BPF régionales s'appliquent à la fabrication des produits expérimentaux.

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

Enfin, les barres horizontales du bas représentent les facilitateurs : la gestion des connaissances et la gestion des risques qualité, qui s'appliquent également à toutes les étapes du cycle de vie. Ces facilitateurs supportent les objectifs du SQP, à savoir atteindre la réalisation du produit, établir et maintenir une phase de maîtrise et faciliter l'amélioration continue.