

*Les nouveaux concepts
de gestion de la qualité pharmaceutique
ICH Q8, Q9 et Q10*

**Aspects théoriques
des nouveaux concepts de gestion
de la qualité ICH Q8 Q9 et Q10 :
vers un référentiel universel**

Sommaire

- Décision de rédiger les textes Q8, Q9 et Q10
- Que définissent-ils ? Qu'introduisent-ils
 - Q8
 - Q9
 - Q10
- Un changement de culture
 - Apport de Q8
 - Apport de Q9
 - Apport de Q10
- Q8, Q9, Q10 et le nouveau paradigme
- Des concepts vraiment nouveaux ?
- Conclusion

Esprit dans lequel a été décidée la rédaction de ces textes

ICH Q8, Q9 et Q10

Au début des années 2000, le Comité de pilotage d'ICH perçut la nécessité de définir une nouvelle approche de la qualité en production pharmaceutique. Elle devrait reposer d'avantage sur une assise scientifique solide et la gestion du risque, ainsi que sur un système de gestion de la qualité approprié.

De ce fait, les notes explicatives IQH Q8, Q9 et Q10 virent le jour.

ICH Quality Vision

“Develop a harmonized pharmaceutical quality system applicable across the lifecycle of the product emphasizing an integrated approach to risk management and science”

Que définissent, qu'introduisent Q8, Q9 et Q10 ?

ICH Q8 (R2) : PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT

1.1 Objective of the Guideline

This guideline describes the suggested contents for the 3.2.P.2 (Pharmaceutical Development) section of a regulatory submission in the ICH M4 Common Technical Document (CTD) format.

ICH Q8 a permis de préciser le type d'informations nécessaires dans les dossiers d'enregistrements pour démontrer la connaissance des facteurs ayant un impact sur la qualité du produit.

De même, les notions de Qualité par conception, espace de conception et de Process Analytical Technology ont ainsi vu le jour.

Que définissent, qu'introduisent Q8, Q9 et Q10 ?

ICH Q8 (R2) : PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT

Définit le type d'informations qui peuvent être fournies dans une demande d'autorisation de mise sur le marché, pour démontrer la connaissance des facteurs ayant un impact sur la qualité

Introduit le concept d'espace de conception (Design space) et le principe que la qualité doit être élaborée au travers de la conception (Quality by Design – QbD)

Introduit le fait que toute variation à l'intérieur de l'espace de conception ne sera pas considérée comme une modification et ne nécessitera pas de dépôt de « variation »

Décrit comment le renforcement des connaissances permet

- d'élargir l'espace de conception et
- des approches d'avantage fondées sur des aspects scientifiques et de management du risque par les régulateurs

Que définissent, qu'introduisent Q8, Q9 et Q10 ?

ICH Q9 : QUALITY RISK MANAGEMENT

2. Scope

This guideline provides principles and examples of tools for quality risk management that can be applied to different aspects of pharmaceutical quality. These aspects include development, manufacturing, distribution, and the inspection and submission/review processes throughout the lifecycle of drug substances, drug (medicinal) products, biological and biotechnological products (including the use of raw materials, solvents, excipients, packaging and labeling materials in drug (medicinal) products, biological and biotechnological products).

ICH Q9 décrit le management du risque et des exemples d'outils possibles pour cette évaluation, qu'elle soit prospective ou réactive.

Que définissent, qu'introduisent Q8, Q9 et Q10 ?

ICH Q10 : PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM

1. Introduction

... ICH Q10 describes one comprehensive model for an effective pharmaceutical quality system that is based on International Standards Organisation (ISO) quality concepts, includes applicable Good Manufacturing Practice (GMP) regulations and complements ICH Q8 "Pharmaceutical Development" and ICH Q9 "Quality Risk Management"....

Le document ICH Q 10 propose un « système de management permettant d'orienter et de contrôler une société pharmaceutique en matière de qualité. Il introduit de façon formelle l'amélioration continue, l'engagement de la Direction, la maîtrise des modifications, la maîtrise de la connaissance et, bien sur, la gestion de la qualité.

Ce document nous rapproche un peu plus des systèmes de management couverts par les normes ISO et permettra un maillage de la qualité plus étroit à l'avenir

Que définissent, qu'introduisent Q8, Q9 et Q10 ?

ICH Q10 : PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM

Complète à ce jour les exigences BPF pour le management de la qualité

Introduit les concepts de management de la qualité des normes ISO 9000

Permet d'assurer des produits de qualité et une amélioration continue tout au long de la vie du produit

L'annexe souligne le fait que l'utilisation conjointe de Q8, Q9 et Q10 permet de bénéficier d'opportunités dans le contexte réglementaire (« ties it all together »).

Un changement de culture : Apport de Q8 , Q9 et Q10

En quoi la mise en application de ces trois textes permet – elle de comprendre ce que déclarait Janet Woodcock (Directrice du Center for Drug evaluation and Research CDER/FDA) en 2004

« les principes de base de la qualité par conception (QbD) sont presque diamétralement opposés aux pratiques actuelles de l'industrie. »

Un changement de culture : Apport de Q8 , Q9 et Q10

L'apport de ICH Q8 (R2) :

L'élaboration du niveau de qualité se fait au moment de la phase conception / développement : c'est la qualité par conception (QbD).

Qualité par conception - Quality by Design (QbD):

Une approche systématique de développement qui commence avec des objectifs prédéfinis et met l'accent sur le produit, la compréhension du procédé et sa maîtrise, fondée sur une assise scientifique et sur la gestion du risque qualité.

Cette approche permet d'identifier comment les Attributs Qualité Produit sont influencés par la mise en œuvre du process.

Elle repose sur la culture scientifique, la gestion qualité et permet d'aboutir à l'élaboration d'un design space et d'une stratégie de contrôle. Elle nécessite une approche multidisciplinaire

Des exemples en ont été donnés lors de la Séance thématique du 30 juin 2010, sur l'optimisation de la forme galénique et amélioration de la sécurité du patient

Un changement de culture : Apport de Q8 , Q9 et Q10

L'apport de ICH Q8 (R2) :

On commence par définir un Profil Qualité cible du produit
(QualityTarget Product Profile – QTPP)

Un résumé des caractéristiques qualité du médicament qui, à l'idéal et a priori, devront être atteintes pour assurer le niveau de qualité requis, prenant en considération la sécurité et l'efficacité du médicament.

Développé par une équipe pluridisciplinaire

On définit ensuite des Attributs Qualité critiques du produit (***Critical Quality Attributes - CQA***)

Un attribut qualité critique est une propriété ou une caractéristique physique, chimique, biologique ou microbiologique qui doit demeurer dans des limites, une fourchette ou respecter pour assurer le niveau de qualité requis pour le produit (exemples : teneur, dissolution ou désagrégation, teneur en eau si hydrolyse, polymorphisme...)

Ces attributs pourront servir de base pour les spécifications

Un changement de culture : Apport de Q8 , Q9 et Q10

L'apport de ICH Q8 (R2) :

On définit ensuite des Attributs critiques de formulation du produit (***Critical Formulation attributes – CFP***) de la même façon.

Ensuite on va identifier les paramètres critiques du procédé (***Critical Process Parameter - CPP***) :

Un paramètre du procédé dont la variabilité a un impact direct sur un attribut qualité et qui de ce fait nécessite d'être contrôlé pour s'assurer que le procédé conduit bien au niveau de qualité attendu.

Un paramètre critique du procédé reste critique même s'il est contrôlé.

Exemples :

pour une opération de fabrication : temps de séchage,

Pour des composants : API, Excipients, conditionnement,

Pour du contrôle : des méthodes analytiques...

Un changement de culture : Apport de Q8 , Q9 et Q10

L'apport de ICH Q8 (R2) :

Design Space: *The multidimensional combination and interaction of input variables (e.g., material attributes) and process parameters that have been demonstrated to provide assurance of quality. Working within the design space is not considered as a change. Movement out of the design space is considered to be a change and would normally initiate a regulatory post approval change process. Design space is proposed by the applicant and is subject to regulatory assessment and approval.*

Espace de conception (Design space) :

Espace multidimensionnel à l'intérieur duquel chaque paramètre peut varier en préservant la qualité, l'efficacité et la sécurité du produit

Tout comme pour le PAT, il est fondé sur une approche mathématique qui permet de relier les différents paramètres / attributs entre eux :

De nombreux modèles sont possibles mais chaque cas est un cas particulier (Approches statistiques, probabilistiques, Bayésiennes...)

Un changement de culture : Apport de Q8 , Q9 et Q10

L'apport de ICH Q8 (R2) :

Q8 introduit aussi quatre autres notions ou approches importantes :

PAT - Process Analytical Technology :

Systeme basé sur l'analyse de mesures en cours de fabrication dans l'atelier, des paramètres critiques et des indicateurs de performance, qui permet d'atteindre la maîtrise du procédé de fabrication.

Le terme « analytical » doit être pris au sens large pour inclure tout moyen, méthode, technique ou technologie à intégrer en un système bouclé, multidisciplinaire d'amélioration continue

Real Time Release Testing :

Capacité d'évaluer et assurer la qualité d'un produit en cours ou fini , fondée sur les données du process (sur la base d'une combinaison des attributs composants mesurés et des contrôles de process ("en cours")).

Un changement de culture : Apport de Q8 , Q9 et Q10

L'apport de ICH Q8 (R2) :

Robustesse du procédé (***Process Robustness***) :

Capacité d'un processus de tolérer une variabilité des composants et des modifications de procédé et de d'équipement sans impact négatif sur la qualité du produit.

Capabilité ?

Vérification continue du procédé (***Continuous Process Verification***) :

Autre approche de la validation des procédés dans laquelle la performance du procédé de fabrication est contrôlée et évaluée en continu.

Un changement de culture : Apport de Q8 , Q9 et Q10

L'apport de ICH Q9 :

Fournit une approche systématique pour l'évaluation de la gestion du risque qualité

Propose les principes et des exemples d'outils qui peuvent être appliqués à tous les aspects de la qualité du produit, tout au long de la vie du produit.

Permet une harmonisation internationale partagée de la gestion du risque

Seul texte (Q9) applicable par l'industrie et les autorités

Permet une meilleure utilisation des ressources

Accroît la confiance réciproque entre industrie et autorités

« Le risque est inversement proportionnel à la connaissance »

Un changement de culture : Apport de Q8 , Q9 et Q10

L'apport de ICH Q10 :

Apports du Système Qualité Pharmaceutique (PQS) :

- La démarche Qualité procède d'une démarche de Direction
- La description du système Qualité
- La gestion du système Qualité (et son amélioration continue)
- Le management de la Qualité (sur tout le cycle du produit)
- Manuel Qualité ou équivalent
- Revue de Direction
- Engagement de la Direction
- Objectifs Qualité pour l'année
- Ressources
- Maîtrise des opérations sous-traitées
- Amélioration continue du système qualité
- Amélioration continue du produit (Revue Qualité Produit)

Q8 , Q9 et Q10 et le nouveau paradigme

Nouveau paradigme :

Procédé de fabrication traditionnel : Procédé figé



La maîtrise de la qualité du produit est fondée sur la mesure de paramètres indépendants les uns des autres, sans lien entre les paramètres du procédé et les caractéristiques du produit obtenu

Q8 , Q9 et Q10 et le nouveau paradigme

Nouveau paradigme :

Procédé de fabrication proposé dans Q8 : Procédé ajustable



La maîtrise de la qualité du produit est fondée sur la mesure des caractéristiques du produit obtenu, les différents paramètres de contrôle du procédé étant liés entre eux, liés au pilotage du procédé de fabrication ainsi qu'aux caractéristiques du produit

Nouveau paradigme : maîtrise du procédé

Q8 , Q9 et Q10 et le nouveau paradigme

Nouveau paradigme :

Janet Woodcock:

« En améliorant la compréhension scientifique des produits et des procédés, QbD rend possible la conformité fondée sur le risque.

Son but n'est pas d'éliminer la variabilité dans les processus, mais de développer un processus qui peut supporter la gamme de variabilité acceptable pour le maintien de la qualité du produit.

A partir d'un profil cible du produit (PPT) sur la base des attributs qualité critiques (AQC), vous pouvez alors utiliser des méthodes analytiques appropriées et des outils pour comprendre la conception spatiale, définie par l'ICH Q8 comme «la combinaison et l'interaction multidimensionnelle des variables d'entrée (par exemple, les caractéristiques des matières premières) et les paramètres de processus qui ont été définis/validés pour fournir une maîtrise de la qualité. »

Des concepts vraiment nouveaux ?

Des notions, des concepts vraiment nouveaux ?

La plupart des industries ont déjà mis en place partiellement ou totalement cette démarche.

Robustesse du procédé / capacité

Application du management de la qualité tout au long du cycle de vie du produit, du développement au produit produit commercialisé : industries japonaises dès les années 60

PAT ou équivalent dans les industries de produits d'entretien ménager, ou dans les spiritueux

Analyse de risque et management du risque dans les industries aéronautiques, dans le nucléaire, dans les industries agro-alimentaires avec le HACCP, l'industrie mécanique (AMDEC)

Systèmes de management de la Qualité / Démarches Qualité Totale dans les industries automobiles, agro-alimentaires, de nos fournisseurs d'articles de conditionnement primaire.

Conclusion

ICH Q8, Q9 et Q10

Avec Q10, on acquiert un réel système de management de la qualité

Avec Q8 et Q9, on va dans le sens des enjeux liés à la qualité pour l'entreprise, tels que définis par ISO : le système de management de la qualité est avant tout là pour l'amélioration continue du produit, de l'entreprise, avant de satisfaire l'inspection ou les autorités de Tutelle (ANQ 2011)

Harmonisation entre pays, autorités et industriels fondé sur un partage des connaissances

Un regret, peut-être ?

Pas plus loin dans la similitude avec ISO

Avec Q10 on quitte le contrôle, la conformité pour entrer dans le management de la qualité

Définition de la Qualité

Pas appliqué à l'entreprise

Pour les américains et les japonais, dès les années 50, une seule façon de gérer la qualité pour une entreprise, pour toute l'entreprise : marketing, production , achats,... puisqu'elle est « orientée client »

Conclusion

Une certitude

Q10 représente un apport incontestable à l'industrie pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique a commencé sa « révolution culturelle » en matière de management de la qualité avec Q10.

Nous allons doucement vers la fusion des référentiels qualité applicables à l'industrie

Deux exemples :

- *Apparition ces dernières années de norme telle que*
 - *ISO 15378 relative aux articles de conditionnement primaire*
- *Notre positionnement sur les divers tableaux d'évaluation / évolution du déploiement de la qualité*

Conclusion

La notion de qualité dans notre industrie

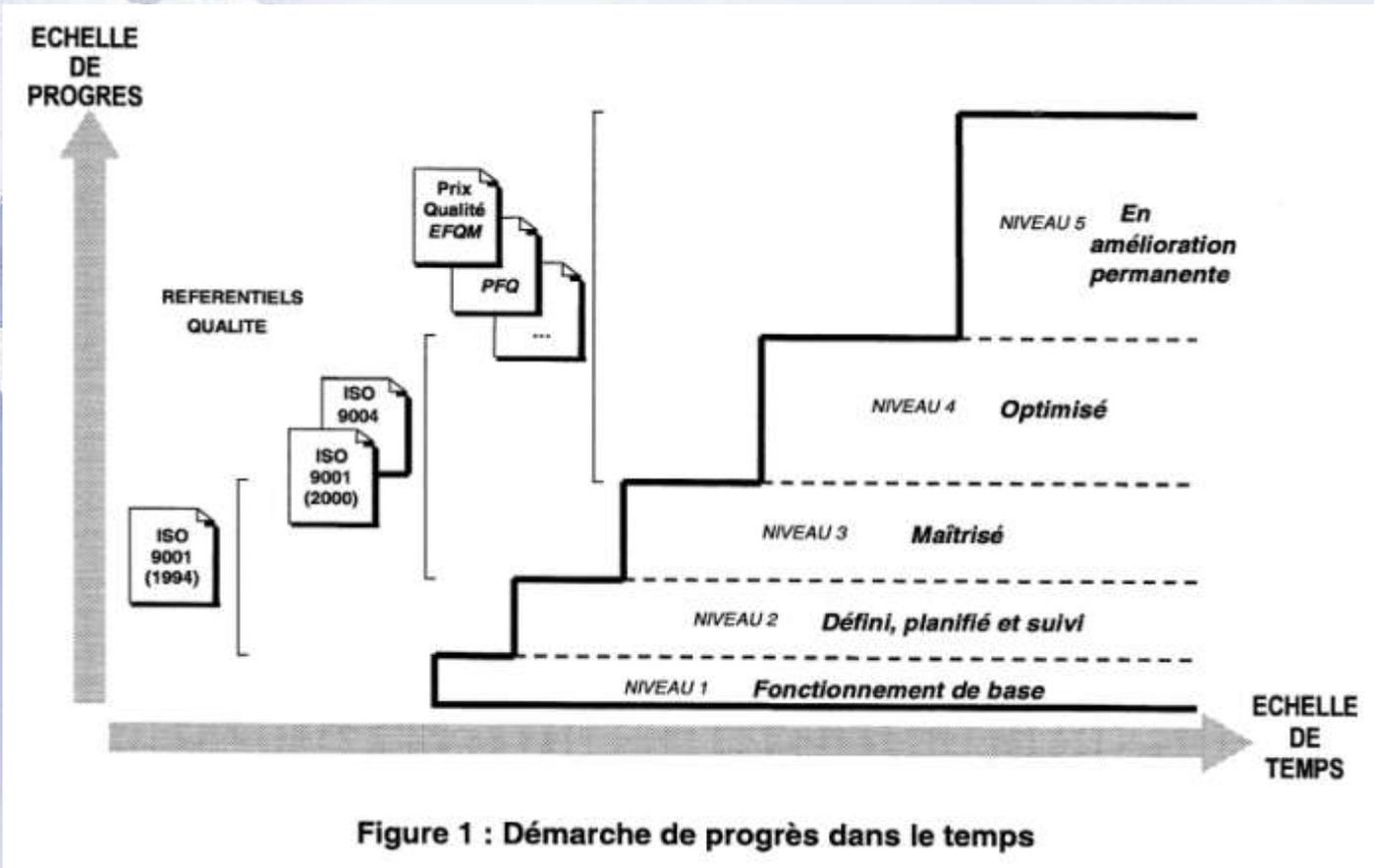


Figure 1 : Démarche de progrès dans le temps

Fascicule de Documentation FD X 50-174

Management de la qualité – Evaluation de l'efficacité d'un système qualité

Conclusion

Voilà pour les aspects théoriques

La théorie, c'est quand on comprend tout et que rien ne marche

La pratique, c'est quand tout marche, mais on ne sait pas pourquoi.

Ici, nous avons raté les deux : tout marche et on sait pourquoi !

La théorie sans la pratique est absurde

La pratique sans la théorie est aveugle

Kant



*Merci
de
votre attention*