Relations de l'ICH Q10 "Système qualité pharmaceutique" avec les standards ISO, les GMP et son application chez SGS Life Science Services

Razika Sennoun

▶ **To cite this version:**

Razika Sennoun. Relations de l'ICH Q10 "Système qualité pharmaceutique" avec les standards ISO, les GMP et son application chez SGS Life Science Services. Sciences pharmaceutiques. 2012. hal-01734446

HAL Id: hal-01734446
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734446

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE
2012

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement
Le 17 Décembre 2012, sur un sujet dédié à :

Relations de l'ICH Q10 « Système qualité pharmaceutique » avec les standards ISO, les GMP et son application chez SGS Life Science Services.

Pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par **SENNOUN Razika**

Née le 29 Décembre 1983 à ALGER

Membres du Jury

Président : Mme Francine PAULUS, Maitre de conférences en Informatique.

Directeur de thèse : Mr Igor CLAROT, Maitre de conférences en Chimie Analytique.

Juges :

Mme Chloé STECKMEYER, Pharmacien hospitalier au Centre Hospitalier de Remiremont.

Mme Charlie REMY, Directrice Qualité à SGS Life Science Services.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2012-2013

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Francine KEDZIEREWICZ
Directeur des Etudes
Virginie PICHON
Président du Conseil de la Pédagogie
Bertrand RIHN
Président de la Commission de la Recherche
Christophe GANTZER
Président de la Commission Prospective Facultaire
Jean-Yves JOUZEAU
Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle
Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :	Francine KEDZIEREWICZ
Responsable de la filière Officine :	Francine PAULUS
Responsables de la filière Industrie :	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable du Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier :	Jean-Michel SIMON
Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :	Raphaël DUVAL/Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES
Jeffrey ATKINSON
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Dominique NOTTER
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	*Thérapie cellulaire*
Chantal FINANCE	*Virologie, Immunologie*
Jean-Yves JOUZEAU	*Bioanalyse du médicament*
Jean-Louis MERLIN	*Biologie cellulaire*
Alain NICOLAS	*Chimie analytique et Bromatologie*
Jean-Michel SIMON	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	*Santé publique*
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*Pharmacologie*
Raphaël DUVAL [3]	*Microbiologie clinique*
Béatrice FAIVRE	*Biologie cellulaire, Hématologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*Microbiologie*
Max HENRY	*Botanique, Mycologie*
Pierre LABRUDE	*Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile*
Isabelle LARTAUD	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	*Biochimie*
Pierre LEROY	*Chimie physique*
Philippe MAINCENT	*Pharmacie galénique*
Alain MARSURA	*Chimie organique*
Patrick MENU	*Physiologie*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*Chimie thérapeutique*

Bertrand RIHN	*Biochimie, Biologie moléculaire*

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	*Pharmacie clinique*
Julien PERRIN [3]	*Hématologie biologique*
Marie SOCHA [3]	*Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique*
Nathalie THILLY	*Santé publique*

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	*Parasitologie*
Mariette BEAUD	*Biologie cellulaire*
Emmanuelle BENOIT	*Communication et Santé*
Isabelle BERTRAND	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN	*Chimie thérapeutique*
François BONNEAUX	*Chimie thérapeutique*
Ariane BOUDIER	*Chimie Physique*
Cédric BOURA	*Physiologie*
Igor CLAROT	*Chimie analytique*
Joël COULON	*Biochimie*
Sébastien DADE	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*Chimie analytique*
Roudayna DIAB	*Pharmacie galénique*
Natacha DREUMONT [3]	*Biologie générale, Biochimie clinique*
Joël DUCOURNEAU	*Biophysique, Acoustique*
Florence DUMARCAY	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS	*Pharmacologie*
Adil FAIZ	*Biophysique, Acoustique*
Luc FERRARI	*Toxicologie*
Caroline GAUCHER-DI STASIO	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*Chimie organique*
Frédéric JORAND	*Environnement et Santé*
Olivier JOUBERT	*Toxicologie*
Francine KEDZIEREWICZ	*Pharmacie galénique*
Alexandrine LAMBERT	*Informatique, Biostatistiques*
Faten MERHI-SOUSSI	*Hématologie*
Christophe MERLIN	*Microbiologie*
Blandine MOREAU	*Pharmacognosie*
Maxime MOURER	*Chimie organique*
Coumba NDIAYE [3]	*Epidémiologie et Santé publique*
Francine PAULUS	*Informatique*
Christine PERDICAKIS	*Chimie organique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*Biophysique*
Anne SAPIN-MINET	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*Mycologie, Botanique*
Gabriel TROCKLE	*Pharmacologie*
Mihayl VARBANOV	*Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*Mycologie, Botanique*
Emilie VELOT	*Physiologie-Physiopathologie humaines*

Mohamed ZAIOU	*Biochimie et Biologie moléculaire*
Colette ZINUTTI	*Pharmacie galénique*

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	*Sémiologie*

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	*Anglais*

REMERCIEMENTS :

Je tiens à remercier :

Mme Francine PAULUS, pour avoir accepté de présider le jury de ma thèse d'exercice.

Mr Igor CLAROT, pour avoir dirigé ce travail, ses conseils m'ont été d'un grand soutien, je lui témoigne toute ma reconnaissance pour sa collaboration, pour le temps qu'il m'a consacré, sachant répondre à toutes mes interrogations. Sa relecture finale méticuleuse de chacun des chapitres m'a sans aucun doute permis de préciser mon propos.

Mme Chloé STECKMEYER et Mme Charlie REMY pour avoir accepté de juger ma thèse.

Mes parents, pour leur encouragement et leur amour inconditionnel.

Mes sœurs, qui avec cette question récurrente « quand est ce que tu la soutiens cette thèse ? » m'ont permis de ne jamais dévier de mon objectif final.

A tous mes amis, pour leur bonne humeur contagieuse et leur soutien.

Table des matières :

INTRODUCTION 01

Chapitre I : Présentation de l'ICH : International Conference on Harmonisation 02

1. Introduction 03
2. Création de l'ICH 04
3. Les membres de l'ICH 05
   3.1. Les membres fondateurs 05
   3.2. Les membres observateurs 07
4. Structure de l'ICH 08
   4.1. Le comité directeur de l'ICH 08
   4.2. Les coordinateurs de l'ICH 08
   4.3. Le secrétariat de l'ICH 09
   4.4. Les groupes d'experts EWG (*Experts Working Groups*) 09
5. Les objectifs de l'ICH 10
6. Le processus d'harmonisation 11
   6.1. Etape 1 : Etablissement d'un consensus 11
   6.2. Etape 2 : Confirmation du consensus par les six membres fondateurs de l'ICH 11
   6.3. Etape 3 : Consultations et discussions réglementaires 12
   6.4. Etape 4 : Adoption d'une directive tripartie harmonisée ICH 13
   6.5. Etape 5 : Mise en œuvre 13

Chapitre II : L'ICH Q10 : Système Qualité Pharmaceutique 14

1. Les nouveaux concepts de la qualité ICH Q8, ICH Q9, ICHQ 10 15
   1.1. La qualité par conception 15
   1.2. Le nouveau « paradigme » 16
2. Genèse de l'ICH Q10 17
3. Présentation de l'ICH Q10 19
   3.1. Chapitre 1 : Le système de qualité pharmaceutique 19
   3.2. Chapitre 2 : Responsabilités de la direction 21
   3.3. Chapitre 3 : Amélioration continue de la performance des processus et de la Qualité des produits 22
   3.4. Chapitre 4: Amélioration continue du système qualité pharmaceutique 26
   3.5. Glossaire 27
   3.6. Annexe 1 27
   3.7. Annexe 2 28

Chapitre III : Les standards ISO et les GMP *«Good Manufacturing Practices»*..... 29

1. Les standards ISO 30
   1.1. L'ISO : International Standard Organisation 30
   1.2. Les normes de la famille ISO 9000 31
   1.3. Le management de la qualité selon l'ISO 9001 version 2008 32

2. Les « *Good Manufacturing Practices »* : Les Bonnes Pratiques de Fabrication 35
2.1. Définition des BPF 35
2.2. Contenu essentiel des BPF 36
2.2.1. Système d'assurance de la qualité 36
2.2.2. Production 37
2.2.3. Documentation 37
2.2.4. Contrôle de la qualité et étiquetage 37
2.2.5. Inspections, réclamations, rappel produits 38

CHAPITRE IV : Relations de l'ICH Q10 avec les standards ISO et les GMP 39

1. Corrélations entre l'ICH Q10, les standards ISO et les GMP 40
2. Comparaison de l'ICH Q10 et de l'ISO 9001 40
3. Comparaison de l'ICH Q10 avec les GMP 41
4. Projet d'intégration des recommandations de l'ICH Q10 dans les GMP 42
1.4.1. Ajouts au chapitre 1 des BPF (Système de Management de la Qualité) 44
1.4.2. Ajouts au chapitre 2 des BPF (Personnel) 45
5. Les apports de l'ICH Q10 46

CHAPITRE V : Application des recommandations de l'ICH Q10 au système qualité de SGS Life Science Services 47

1. Présentation de SGS Life Sciences Services 48
1.1. Activité de SGS Life Science Services 48
1.2. Reconnaissance et agrément 48
2. Etat des lieux du système qualité à SGS Life Science Services 49
3. Mise en application des recommandations de l'ICH Q10 à SGS Life Science Services 50
3.1. La politique qualité 50
3.2. Les objectifs qualité 50
3.3. Le Manuel Qualité. 51
3.4. La revue de direction 56
3.5. La gestion des activités sous traitées et des achats 59
3.6. Amélioration continue de la performance des procèdes et de la qualité des produits 62
3.6.1. Les indicateurs de performance 62
3.6.2. Les revues du Système de management de la qualité 63

CHAPITRE VI : CONCLUSION 66

BIBIOGRAPHIE 68

Liste des figures :

Figure 1 : Processus d'harmonisation ICH 11
Figure 2 : Procède de fabrication figé 16
Figure 3 : Procède de fabrication ajustable 16
Figure 4 : Les étapes du processus ICH Q10 18
Figure 5 : Diagramme du modèle ICH Q10 28
Figure 6 : Modèle d'un système de management de la qualité basé sur les processus 32
Figure 7 : Les principales différences entre l'ICHQ10 et les GMP 41
Figure 8 : Organisation documentaire 51
Figure 9 : Cartographie des processus (avant révision du Manuel Qualité) 54
Figure 10 : Cartographie des processus (après révision du Manuel Qualité) 55
Figure 11 : Schéma illustrant la revue de direction décrite dans l'ICH Q10 56
Figure 12 : La réalisation de la revue de direction 58
Figure 13 : Système de management de la qualité à SGS 64

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Application de la performance des processus et contrôle de la qualité du produit tout au long du cycle de vie du produit ..... ……22
Tableau 2 : Application de l'action corrective / action préventive tout au long du cycle de Vie du produit 23
Tableau 3 : Application du système de gestion du changement tout au long du cycle de vie du produit 24
Tableau 4 : Application de la revue des performances du processus et la qualité des produits tout au long du cycle de vie du produit 25
Tableau 5 : Opportunités potentielles d'amélioration des approches basées et d'analyse des risques ….....27
Tableau 6 : Relation entre l'ICH Q10, Normes ISO et les GMP 40
Tableau 7 : Comparaison des plans des BPF actuelles et en projet 43
Tableau 8 : Comparaison du système qualité de SGS par rapport aux recommandations de l'ICH Q10 50
Tableau 9 : Barème de cotation du risque attribué aux fournisseurs 61

Liste des abréviations :

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AFAQ : Agence Française d'Assurance Qualité

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

ANSM : Agence Nationale de sécurité du Médicament et des produits de santé, anciennement appelé AFSSPAS)

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CAPA : Corrective Actions and Preventive Actions (actions correctives et préventives)

COA: Certificat of Analysis (certificat d'analyse)

CDER: Center for Drug Evaluation and Research

CHMP: Committee for Human Medicinal Products

EFTA: European Free Trade Association

EFPIA: European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations

EMEA : European Medicine Agency- agence européenne du médicament

FDA : Food and Drug Administration– Administration des aliments et des médicaments

GMP: Good Manufacturing Practice – bonnes pratiques de Fabrication.

ICH : International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use - Conférence international d'harmonisation pour les exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain.

ICH Q8 : Ligne directrice relative au développement pharmaceutique

ICH Q9 : Ligne directrice relative au management du risque qualité

ICH Q10 : Ligne directrice relative au système qualité pharmaceutique.

ISO: International Organisation for standardisation - Organisation Internationale de Normalisation.

ISO 9001 : normes relatives au système de management de la qualité

ISO 9000 : normes relatives à la gestion de la qualité

IFPMA: International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations

JPMA: Japan Pharmaceutical Manufacturer Association

MHLW: Ministry of Health, Labour and Welfare

OMS: Organisation Mondiale de la Santé (*WHO : World Health Organisation*)

OOS: Out Of Specifications (résultat hors specifications)

PQS: Pharmaceutical Quality System

PhRM : Pharmaceutical Research and Manufacturer of America, anciennement connue sous le nom de PMA (US Pharmaceutical Manufacturers Association)

PMDA : Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

PMSB : Pharmaceutical and Medical Safety Bureau

SMQ : Système de Management de la Qualité

DEFINITIONS :

Anomalie : C'est une non-satisfaction (écart ou absence) par rapport à une exigence spécifiée (formalisée dans une procédure, un texte réglementaire…)

Amélioration continue : Activité régulière permettant d'accroitre la capacité à satisfaire aux exigences.

Assurance de la qualité: Partie du management de la qualité visant à donner confiance en ce que les exigences pour la qualité seront satisfaites.

Change control : Document décrivant l'action à prendre lorsqu'un changement est proposé pour les locaux, matériels, les équipements et/ou les processus utilisés dans la fabrication, le conditionnement et l'analyse des médicaments.

CAPA : Actions correctives et actions préventives, mises en œuvre pour corriger une non-conformité ou un problème qualité et prévenir sa récurrence.

Indicateur : Donnée objective qui décrit une situation du strict point de vue quantitatif

Management de la qualité: Activités coordonnées permettant d'orienter et de contrôler un organisme en matière de qualité.

Pharmacopée : Un recueil à caractère officiel et réglementaire des matières premières autorisées dans un pays ou dans un groupe de pays pour la fabrication des médicaments.

Processus : Système d'activités qui utilise des ressources pour transformer des éléments entrants en éléments de sortie.

Politique qualité : Orientations et intentions générales d'un organisme relatives à la qualité telles qu'elles sont officiellement formulées par la direction

Procédure : Un document qui décrit de façon formalisée les tâches à accomplir pour mettre en œuvre le processus : c'est le mode d'emploi opérationnel

Qualité : Aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences.

Résultat hors spécification (OOS, Out of spécifications) : Un résultat issu d'une analyse chimique ou microbiologique de matière première, principe actif, produit fini ou environnement de production, qui n'est pas conformes aux spécifications ou aux critères d'acceptation.

INTRODUCTION:

Dans le contexte économique actuel marqué par la mondialisation des échanges et l'évolution des exigences de plus en plus croissantes des marchés internes et externes, l'intérêt pour la qualité est grandissant. La mise en place d'un système qualité dans une entreprise reste un moyen très efficace pour se démarquer et renforcer sa compétitivité.

Au sein des industries de santé, la qualité porte la responsabilité de garantir la sécurité du patient. Comme constaté par la FDA, ce principe a été historiquement porté, pour les médicaments, par la conformité à des spécifications et à des règlementations. Des textes très stricts, qui fixent de manière contraignante les modalités de fonctionnement de la production et des différents acteurs de l'entreprise et qui ont, de ce fait, freiné l'innovation et la sortie de nouveaux produits [1].

Face à ce constat, les autorités ont entrepris la mise en place d'un nouveau cadre règlementaire en vue de stimuler les évolutions et les progrès, appuyés sur les GMP (Good Manufacturing Practices) existantes et sur les modèles ISO de systèmes de management de la qualité. Le référentiel ICH Q10 élargit ainsi la cadre des GMP et fournit un modèle harmonisé de système qualité pharmaceutique ″ PQS Pharmaceutical Quality System ″ dont la portée est globale sur tout le cycle de vie du produit.

Cette thèse à pour objet de démontrer concrètement la relation de l'ICH Q10 ″ système qualité pharmaceutique″ , avec les standards ISO, les GMP ainsi que l'application des recommandations de l'ICH Q10 au sein d'un laboratoire de contrôle qualité ″ SGS Life Science Services″.

La première partie de ce travail présente l'organisation et la structure de l'ICH, la 2ème et la 3ème partie présentent successivement les différents référentiels : ICHQ10, les standards ISO et les GMP.

La relation de l'ICH Q10 avec les standards ISO et les GMP est détaillée dans la 4ème partie de cette présente thèse. La dernière partie est une mise en pratique des recommandations de l'ICH Q10 à SGS Life Sciences Services.

CHAPITRE I :

PRESENTATION DE L'ICH : INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION

1. INTRODUCTION :

ICH - *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* – est un processus d'harmonisation des exigences réglementaires en matière de médicaments à usage humain.

Il a pour objectif de développer des règles communes au niveau de trois régions dans le monde : l'Union Européenne, le Japon et les Etats-Unis d'Amérique.
Ces règles peuvent aussi s'appliquer aux pays et organisations ayant rang d'observateurs comme les pays de l'Association Européenne de Libre Echange (l'Islande, le Liechtenstein, la Norvège et la Suisse), le Canada et l'Organisation Mondiale de la Santé. [2]

On assiste depuis deux décennies à un effort d'harmonisation des différents volets du processus de réglementation pharmaceutique, illustré notamment par des initiatives intergouvernementales au sein des régions et entre les régions.

Le moteur de cet effort d'harmonisation est la nécessité d'améliorer la disponibilité des produits pharmaceutiques et de répondre aux pressions du commerce international en offrant des règles techniques suffisamment complètes et uniformisées relatives à l'innocuité, à la qualité et à l'efficacité des médicaments. [3]

Le but recherché, en limitant les répétitions inutiles des étapes réglementaires, est d'accélérer les progrès thérapeutiques tout en réduisant les coûts de mise au point des médicaments.

L'ICH regroupe aujourd'hui 17 pays à revenus élevés représentant 15 % de la population mondiale et 90 % du chiffre d'affaires annuel réalisé par l'industrie multinationale de la recherche pharmaceutique. [3]

A ce jour, l'ICH a publié plus de 45 directives qui précisent les conditions techniques à respecter pour des étapes spécifiques du processus d'homologation des médicaments. [3]

2. Création de l'ICH : [3]

Avant la création de l'ICH, les industries rencontraient de nombreuses difficultés dans le dépôt de dossiers pour la mise sur le marché de produits dans différents pays à cause des différences réglementaires. Le but était donc d'utiliser les ressources de manière plus économique et de réduire les délais de développement et de disponibilité des nouveaux produits, tout en maintenant la qualité, la sécurité, l'efficacité et en respectant les obligations réglementaires.

L'ICH est née lors d'une réunion en Avril 1990, organisé par l'EFPIA *(Fédération Européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques)***,** à Bruxelles. Les représentants des organismes de réglementation et les associations industrielles de l'Europe, le Japon et les États-Unis (zones majeures de développement de nouveaux produits) se sont rencontrés, pour planifier une conférence internationale, ils ont également traité des termes de référence de l'ICH.

Ces termes de référence ont été approuvés et il était décidé que les thèmes retenus pour l'harmonisation seraient divisés en 4 catégories :

- Qualité, relatif aux principes actifs et aux produits finis ;
- Sécurité, relatif aux études pré-cliniques in-vitro et in-vivo ;
- Efficacité, relatif aux études cliniques sur l'Homme ;
- Multidisciplinaire, où des experts de plusieurs disciplines collaborent dans le développement de guides qui ne sont pas relatifs à une des catégories précédentes.

3. Les membres de l'ICH : [4]

3.1. Les membres fondateurs de l'ICH :

Les membres fondateurs représentent le corps réglementaire et l'industrie pharmaceutique des pays de l'Union Européenne, du Japon et des Etats-Unis. Ce sont pour la plupart des agences gouvernementales de santé.

3.1.1. La Commission Européenne :

Elle représente les 27 États membres de l'UE. La commission travaille sur l'harmonisation de la législation des réglementations techniques et des procédures, pour réaliser un marché unique des produits pharmaceutiques afin de permettre la libre circulation des produits dans toute l'UE.

L'EMEA (*Européen Medicines Agency*) est un organisme décentralisé de l'Union européenne, situé à Londres. L'agence est responsable de l'évaluation scientifique des médicaments développés par les compagnies pharmaceutiques pour utilisation dans l'union européenne.

3.1.2. Fédération Européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques -EFPIA-*« European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations » :*

Elle est située à Bruxelles, composé de 31 associations nationales de l'industrie pharmaceutique et 40 entreprises pharmaceutiques impliquées dans la recherche, le développement et la fabrication de produits médicaux en Europe pour usage humain.
Une grande partie du travail de la fédération est concerné par les activités de la commission européenne et de l'agence européenne des médicaments.

3.1.3. Ministère Japonais de la Santé, du Travail et des Affaires Sociales -MHLW- « *Ministry of Health, Labour and Welfare » :*

Le Ministère de la Santé, du Travail et protection sociale a des responsabilités pour l'approbation et l'administration des médicaments, dispositifs médicaux et cosmétiques au Japon.

3.1.4. Association Japonaise des Fabricants Pharmaceutiques –*JPMA- « Japanese Pharmaceutical Manufacturers Association » :*

C'est une association volontaire comprenant les fabricants pharmaceutiques du Japon, cette association regroupe des experts industriels amenés à travailler avec l'ICH.

.

3.1.5. L'Administration Américaine des Aliments et des Médicaments - FDA- *« US Food and Drug Administration » :*

La FDA a un large éventail de responsabilités en matière de médicaments, produits biologiques, dispositifs médicaux, cosmétiques et produits radiologiques. La FDA est responsable de l'approbation de tous les médicaments utilisés aux Etats-Unis.
Elle se compose de personnel administratif, scientifique et réglementaire organisé en plusieurs pôles selon les produits.

L'ICH est en contact avec deux d'entre eux : Centre de recherche et d'évaluation des médicaments (CDER) et le centre de recherche et d'évaluation des produits biologiques (CBER).

3.1.6. Association Américaine de la Recherche et de la Fabrication pharmaceutique - PhRMA –*"Pharmaceutical Research and Manufacturers of America":*

Elle représente l'industrie axée sur la recherche aux Etats-Unis. L'Association dispose de 67 entreprises impliquées dans la découverte, le développement et la fabrication de médicaments.
Il y a aussi 24 filiales de recherche qui effectuent de la recherche biologique liée au développement de médicaments et de vaccins.

Des comités spéciaux composés d'experts des sociétés PhRMA ont été mis en place pour traiter les sujets de l'ICH.

3.2. Les membres observateurs de l'ICH : [4]

L'ICH compte aussi 3 membres observateurs, non votant, ce sont :

3.2.1. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) :

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) est l'autorité directrice et coordinatrice pour la santé au sein des Nations Unies. Elle est responsable de fournir un leadership en matière de santé mondiale, de définir l'ordre du jour de la recherche en santé, de fixer des normes et standards, de présenter des options politiques fondées sur des preuves, en fournissant un appui technique aux pays et de suivre et évaluer les tendances de la santé.

3.2.2. Santé Canada (Health Canada):

C'est l'autorité fédérale chargée de réglementer les produits de santé et les aliments, elle évalue et surveille l'innocuité, la qualité et l'efficacité des milliers de médicaments à usage humain et vétérinaire, les vaccins, les dispositifs médicaux, produits de santé naturels et autres produits thérapeutiques au Canada.

3.2.3. L'Association Européenne de Libre-Echange (AELE) :

L'Association Européenne de Libre-Echange est une organisation intergouvernementale créée pour la promotion du libre échange et l'intégration économique au profit de ses quatre Etats membres: l'Islande, le Liechtenstein, la Norvège et la Suisse.

4. La structure de l'ICH : [4]

L'ICH est administrée par le comité directeur de l'ICH (*ICH Steering Committee)*, soutenu par les coordinateurs de l'ICH (*ICH Coordinators)* et le secrétariat de l'ICH.

4.1. Le comité directeur de l'ICH :

Le comité directeur de l'ICH est l'organe directeur qui supervise les activités d'harmonisation en déterminant les politiques et procédures de l'ICH, ce comité travaille également à la sélection des sujets à traiter et au suivi de l'avancement des initiatives d'harmonisation.

Depuis sa création en 1990, chacun de ses six membres fondateurs a deux sièges sur le comité directeur qui se réunit au moins deux fois par an.

Le comité directeur de l'ICH a mis en place un groupe mondial de coopération *(Global Coopération Group)* en 1999. Son objectif déclaré est de communiquer les informations disponibles sur l'ICH, ses activités et ses directives à chaque pays ou à chaque entreprise qui en fait la demande afin d'assurer la diffusion des directives de l'ICH sous leur forme définitive, dans le but de les faire accepter et adopter par les pays qui ne sont pas membres de l'ICH.

Le comité directeur de l'ICH a nommé également le Conseil de gestion du MedDRA *(MedDRA Management Board)***,** le MedDRA est un dictionnaire médical international pour les affaires réglementaires, applicable à toutes les phases de développement du produit.

4.2. Les coordinateurs de l'ICH :

Fondamentale pour le bon déroulement de l'ICH, la désignation d'un coordinateur ICH par chacun des six membres fondateurs permet d'établir un contact privilégié avec le secrétariat de l'ICH et d'assurer que les documents soient acheminés jusqu'aux personnes concernées dans la région dont le coordinateur est responsable.

4.3. Le secrétariat de l'ICH :

Le Secrétariat de l'ICH est situé à Genève, en Suisse et il est principalement en charge de la préparation de la documentation des réunions du comité directeur de l'ICH.

Au moment des conférences de l'ICH, le secrétariat est également responsable de la documentation technique et de la collaboration entre les différents intervenants.

4.3. Les groupes d'experts EWG *(Experts Working Groups):*

Chaque membre fondateur est représenté dans chaque groupe d'experts afin de veiller à ce que, dans les discussions, ils reflètent les opinions et les politiques de membres qu'ils représentent.
Les trois membres observateurs sont également représentés dans les groupes d'experts.

Pour chacun des sujets techniques sélectionnés pour l'harmonisation, le comité directeur de l'ICH nomme un groupe d'experts pour examiner les différences dans les exigences entre les trois régions ICH et de développer un consensus scientifique nécessaire pour concilier ces différences.

Un des principes de travail du comité directeur de l'ICH est que chaque groupe d'experts (EWG) doit être composé d'au moins un expert désigné pour chacun des six membres fondateurs de l'ICH.

5. Objectifs de l'ICH : [4]

Le comité directeur de l'ICH s'engage à choisir les sujets sur lesquels travailler et suivre le processus d'harmonisation en suivant des règles (*Terms of Reference*) énoncées par l'ICH et révisées en 1997.

Tout au long de l'avancement du processus d'harmonisation, les membres de l'organisation se doivent donc de garder à l'esprit ces quelques principes caractérisant leur mission :

1. Rester un forum de dialogue constructif entre les autorités de réglementation et l'industrie pharmaceutique sur les différences réelles et constatées entre les conditions techniques imposées pour l'homologation des produits dans l'Union Européenne, aux Etats-Unis et au Japon, afin d'accélérer l'introduction des nouveaux médicaments sur le marché et leur mise à la disposition des patients.
2. Contrôler et mettre à jour les conditions techniques harmonisées pour parvenir à une acceptation mutuelle plus large des données de recherche et de mise au point.
3. Éviter à l'avenir l'introduction de critères divergents grâce à l'harmonisation de sujets choisis qui devront nécessairement être abordés par suite des progrès thérapeutiques et de la mise au point de nouvelles technologies pour la fabrication des médicaments.
4. Faciliter l'adoption de nouvelles méthodes de recherche et de mise au point, ou l'amélioration des méthodes existantes, en vue de moderniser ou de remplacer les pratiques en cours, lorsqu'il s'agit ainsi de parvenir à une meilleure utilisation des ressources humaines animales ou matérielles, sans mettre en jeu l'innocuité des produits.
5. Faciliter la diffusion et la communication des informations sur les directives harmonisées et faciliter leur utilisation pour encourager l'application et l'intégration de normes communes.

6. Processus d'harmonisation :

Le processus d'harmonisation représenté par la figure 1 est une procédure par étapes, composé de 5 étapes.
Cette procédure est suivie pour l'harmonisation de tous les thèmes de l'ICH.

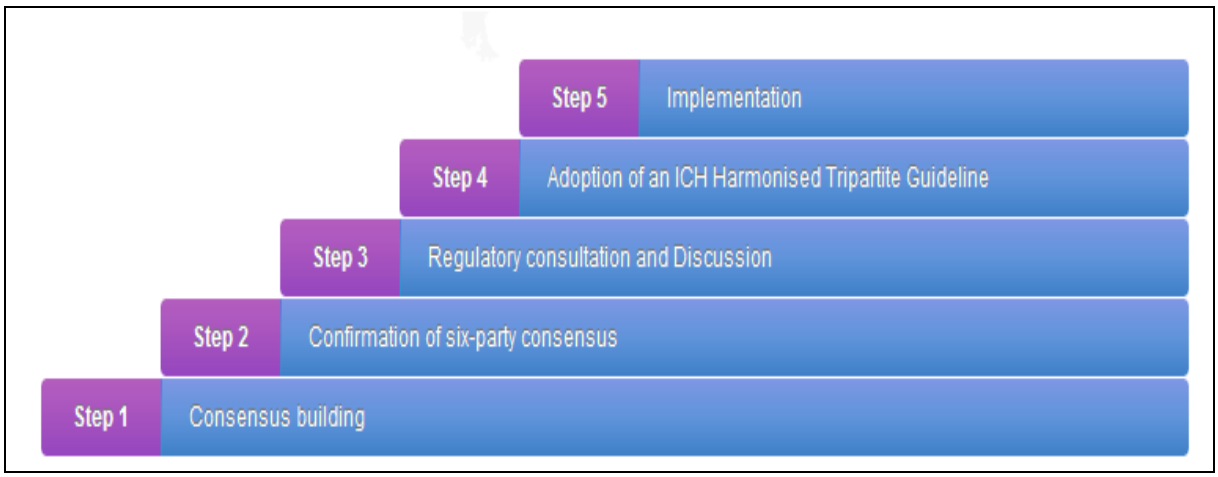

Figure 1 : Processus d'harmonisation ICH [4]

6.1. Étape 1: établissement d'un consensus :

La procédure d'harmonisation est engagée avec l'approbation d'un « *concept paper* » par le comité directeur de l'ICH.
Un groupe d'experts (EWG) doit être créé, il travaille à développer un projet de directive sur la base des objectifs énoncés dans le « *concept paper* ». Des rapports intérimaires sur l'état d'avancement du projet sont transmis au comité directeur de l'ICH.
Lorsque le consensus sur le projet est conclu entre les six membres, le document est soumis au comité directeur de l'ICH pour demander l'adoption à l'étape 2 du processus ICH.

6.2. Étape 2: Confirmation du consensus par les six membres fondateurs de l'ICH :

C'est la validation du consensus par le comité directeur de l'ICH, il s'assure que les questions techniques ou les recommandations pour le projet de la directive sont suffisantes pour passer à l'étape suivante.
Cet accord est confirmé par au moins un des membres du comité pour chacune des six parties ICH signataires du consentement.

6.3. Étape 3: Consultations et Discussions réglementaire :

L'Étape 3 se déroule en deux étapes distinctes: la consultation réglementaire et la discussion.

6.3.1. Phase I : consultation sur la réglementation régionale :

La ligne directrice incarnant le consensus scientifique quitte le processus de l'ICH et devient un sujet de consultation réglementaire dans les trois régions.

Dans l'UE, les lignes directrices de l'ICH sont soumises au CHMP *(Committee for Human Medicinal Products)* de l'EMEA qui publie et distribue les guidelines pour commentaires.
Au Japon, les lignes directrices sont traduites en japonais puis publié par le MHLW pour une consultation interne et externe.
Aux Etats-Unis, elles sont publiées en tant que projet de lignes directrices dans le registre fédéral (*Federal Registrer).*

Les autorités et les associations industrielles dans les pays non-ICH peuvent également se prononcer sur les projets de l'ICH en formulant leurs observations au secrétariat de l'ICH.

6.3.2. Phase II : Discussion des commentaires issus des consultations régionales :

Après avoir obtenu l'ensemble des commentaires de la consultation réglementaire, le groupe d'experts (EWG) qui a organisé la discussion pour la construction du consensus est reformé, il est constitué des parties réglementaires, industrielles et des observateurs.

Si le rapporteur désigné jusqu'à l'Etape 2 appartenait au parti industriel, un nouveau rapporteur appartenant à la partie réglementaire est nommé, de préférence de la même région que le précédent rapporteur.

Si les experts réglementaires et industriels du groupe de travail reconnaissent que le consensus atteint à l'étape 2 n'est pas substantiellement altéré à l'issue des consultations, le « *Step 4 Experts Document* » est signé par les experts réglementaires, puis soumis au comité directeur pour obtenir l'adoption à l'étape 4 du processus de l'ICH.

6.4. Étape 4 : Adoption d'une Directive tripartite harmonisée ICH :

L'étape 4 est atteinte lorsque le comité directeur reconnait, sur la base du rapport du rapporteur réglementaire du groupe d'experts, qu'il y a un consensus scientifique suffisant.
Cette décision est prise sur la base des signatures des experts réglementaires affirmant que la directive est recommandée pour adoption par les instances réglementaires des trois régions membres.

6.5. Étape 5 : Mise en œuvre :

Une fois l'étape 4 finalisée, la directive harmonisée passe immédiatement à l'étape finale du processus : la mise en application réglementaire.
Cette procédure est menée selon les mêmes procédures nationales et régionales que celle appliquées aux autres exigences et directives dans l'union européenne, le japon et les états Unis d'Amérique.

CHAPITRE II :

ICH Q10 :
SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE

1. Les nouveaux concepts de gestion de la qualité pharmaceutique : ICH Q8, ICH Q9, ICH Q10 : [5]

Au début des années 2000, le comité directeur de l'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 qualité, ainsi que sur un système de gestion de la qualité approprié, de ce fait, les notes explicatives ICH Q8, ICH Q9 et ICH Q10 virent le jour.

La ligne directrice ICH Q8 [5] « Développement pharmaceutique » 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 ont ainsi vu le jour.

La ligne directrice ICH Q9 [5] « management du risque qualité » décrit le management du risque et des exemples d'outils possibles pour cette évaluation, qu'elle soit prospective ou réactive.

Le document ICH Q10 [5] 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 maitrise des modifications, la maitrise 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.

1.1. La qualité par conception :

L'ICH Q8 a apporté les notions de qualité par conception, l'élaboration du niveau de qualité se fait au moment de la phase conception/développement.
C'est une approche systématique de développement qui commence avec des objectifs prédéfinis et met l'accent sur le produit, la compréhension du procédé et sa maitrise, fondée sur une assise scientifique et sur la gestion du risque qualité.

1.2. Le nouveau « paradigme » :

L'association des recommandations ICH Q8, Q9, Q10 forme un nouveau « paradigme » de la qualité basé sur la science pharmaceutique et la gestion du risque, en prenant en compte l'intégralité du cycle de vie du produit [6].

La figure 2 ci-dessous présente le procède de fabrication traditionnel (procédé figé) utilisé dans l'industrie pharmaceutique avant l'apparition du nouveau paradigme.

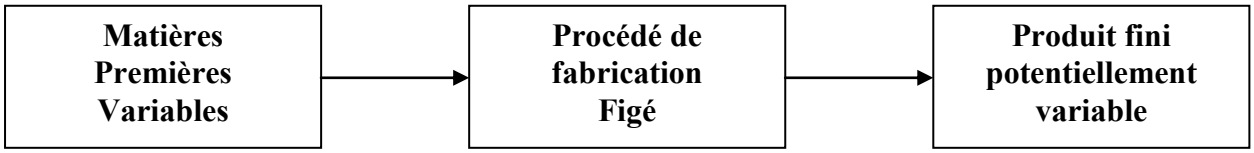

Figure 2 : Procédé de fabrication figé [5]

La figure 2 démontre que la maitrise 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.

La figure 3 ci-dessous présente un procède de fabrication ajustable proposé par le nouveau paradigme, précisément dans l'ICH Q8.

Figure 3 : Procédé de fabrication ajustable [5]

La figure 3 démontre que la maitrise 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.

L'application des nouveaux concepts pour la gestion de la qualité doit permettre, en apportant la preuve d'une meilleure connaissance et une meilleure maitrise des procèdes (dans le dossier d'AMM), de favoriser des approches réglementaires plus flexibles. [7]

2. Genèse de l'ICH Q10 :

Depuis sa création, l'ICH s'est focalisée sur les réglementations techniques relatives aux médicaments contenant de nouveaux principes actifs, la majorité de ces principes actifs et médicaments sont développés en Europe, au Japon et aux Etats-Unis. Ainsi lorsque l'ICH a été établi, il a été décidé que sa portée serait limitée à l'enregistrement dans ces trois régions.

Dans un second temps, un besoin s'est fait ressentir pour la création d'un guide décrivant un Système Qualité « robuste », stable, performant, et plus large que ceux utilisé auparavant. L'essentiel étant de mettre à disposition un guide mondialement reconnu.

Ainsi l'idée de créer un guide relatif au « système qualité » a vu le jour, ce guide a été baptisé ICH Q10 « *Pharmaceutical Quality System* », cette ligne directrice Q10 de l'ICH a été adoptée le 4 juin 2008 lors du comité directeur de l'ICH. [4]

La figure 4 présente les différentes étapes du processus d'harmonisation de l'ICH Q10.

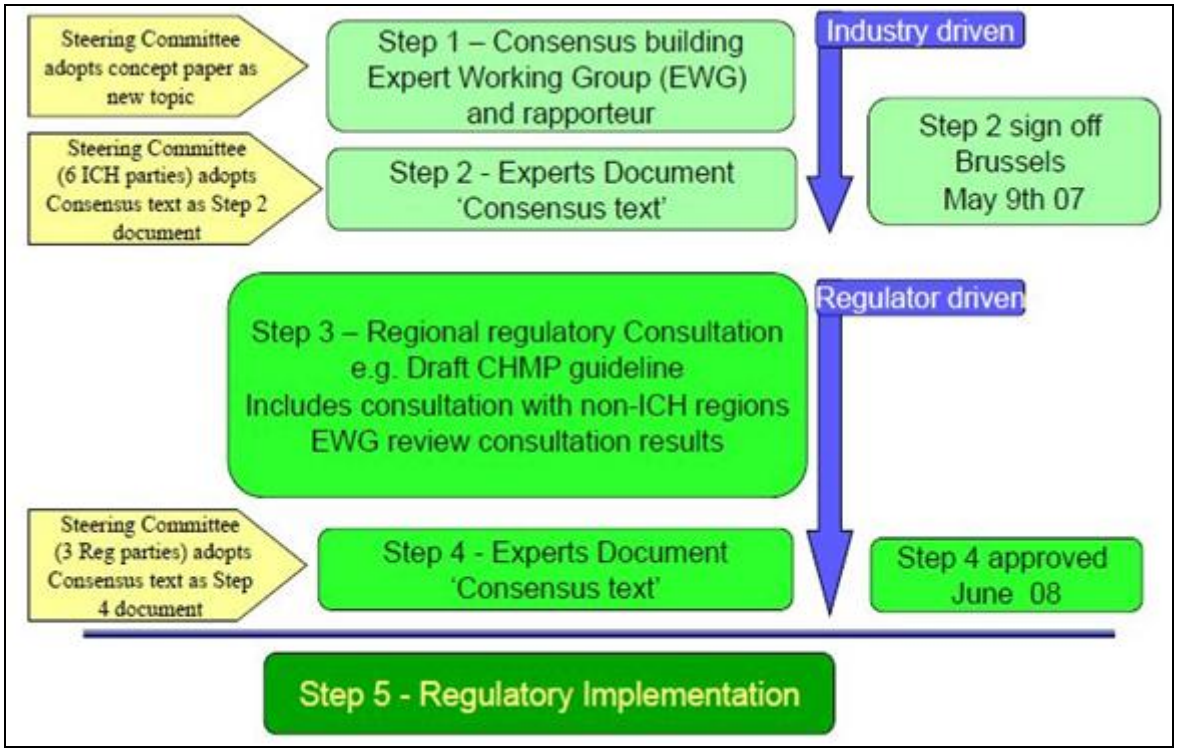

Figure 4 : les étapes du processus ICH Q10 [8]

Le comité directeur de l'ICH a publié le « *Concept Paper* » du texte ICH Q10 en novembre 2005, amorçant ainsi la procédure d'élaboration de la recommandation. [9]
Le projet du texte ICH Q10, à l'étape 2, a été publié en mai 2007 pour consultation publique. La recommandation à l'étape 4 a été approuvée par le comité directeur de l'ICH en juin 2008, initiant ainsi l'étape 5, c'est à dire la mise en place du texte dans les régions ICH.

Ce guide est actuellement en phase d'application dans les trois régions ICH [4]:

- **Union Européenne** : Adopté par le CHMP *(Committee for Human Medicinal Products)*, en Juillet 2008, publié sous la CHMP/ICH/214732/04

- **MHLW** *(Ministry of health, Labour and Welfare)* : Adoptée le 19 Février 2010, PFSB / ELD la notification n ° 0219-1 & PFSB / NCD la notification n ° 0219-1

- **FDA** *(US Food and Drug Administration*): Publié dans le Federal Register, 8 Avril 2009, Vol. 74, n ° 66, p. 15990-1

3. Présentation de l'ICH Q10 : [10]

La ligne directrice ICH Q10 est structurée en 4 chapitres, un glossaire et deux annexes.

3.1. Chapitre 1 « Le Système qualité pharmaceutique » :

Le document décrit un modèle pour un système qualité pharmaceutique efficace, Il est fondé sur les concepts ISO et inclut les GMP applicables ainsi que les deux documents ICH Q8 (développement pharmaceutique) et ICH Q9 (management du risque qualité).

Ce guide s'applique aux substances médicamenteuses et aux médicaments, y compris à la biotechnologie et aux produits biologiques, sur l'ensemble du cycle de vie des produits

La mise en application des recommandations de l'ICH Q10 devrait permettre :

- D'assurer la réalisation du produit en établissant et en maintenant un système qui permette la fourniture de produits ayant la qualité appropriée pour satisfaire les besoins des patients, des professionnels de santé, des autorités réglementaires (y compris conformité aux autorisations de mise sur le marché) et des autres clients internes ou externes.

- D'établir et maintenir un état de contrôle en développant des systèmes efficaces de contrôle et de surveillance pour la performance des processus et la qualité des produits. La gestion des risques qualité peut être utile dans l'établissement des systèmes de contrôle et de surveillance.

- De faciliter l'amélioration continue en identifiant et mettre en œuvre les améliorations de la qualité du produit et des processus, une réduction de variabilité, des innovations et perfectionnements du système qualité pharmaceutique. La gestion des risques qualité peut être utile pour identifier et prioriser les zones d'amélioration**.**

Ces trois objectifs ne peuvent être atteints que grâce à la gestion des connaissances et la gestion des risques qualité.

3.1.1. Gestion de la connaissance :

Les informations liées aux produits et aux processus doivent être analysées, stockées et diffusées. Les sources de connaissance incluent la connaissance antérieure, les études de développement pharmaceutique, les activités de transfert de technologie, les études de validation des processus au cours du cycle de vie du produit, l'expérience de fabrication, l'innovation, l'amélioration continue et les activités de gestion des changements.

3.1.2. Gestion des risques qualité :

La gestion des risques qualité fait partie intégrante d'un système qualité pharmaceutique efficace. Elle peut fournir une approche proactive pour identifier, évaluer scientifiquement et pour contrôler des risques potentiels de qualité tout au long du cycle de vie du produit.
L'ICH Q9 fournit des principes et des exemples d'outils pour la gestion des risques qualité qui peuvent être appliqués aux différents aspects de la qualité pharmaceutique.

L'ICH Q10 recommande également la rédaction d'un Manuel Qualité, celui-ci devrait contenir:

- Une politique de qualité
- Une description de la portée du système de qualité
- L'identification des processus du système qualité, de leurs séquences, liens et interdépendances. Cartographie des processus et logigramme sont des outils de visualisation utiles.
- Les responsabilités du management

3.2. Chapitre 2 « Responsabilités de la direction » :

Ce chapitre est structuré en sept sous-chapitres qui sont pour la plupart connus des normes ISO:

- Engagement de la direction : ce chapitre se concentre sur l'engagement de la direction de s'impliquer dans le développement du système qualité, son amélioration et à fournir des ressources appropriées.
- Politique qualité (en notant également l'amélioration continue).
- Planification de la qualité : La direction générale doit assurer que les objectifs qualité nécessaires pour mettre en application la politique qualité sont définies et communiqués, il est également suggéré d'utiliser des indicateurs de performance pour mesurer les objectifs de qualité.
- Gestion des ressources : la direction doit fournir des ressources suffisantes (comme le personnel, les finances, matériel, locaux et équipements)
- Communication interne : un processus de communication approprié est requis, couvrant tous les niveaux.
- La revue de direction est un moyen approprié pour évaluer l'adéquation et l'efficacité du système qualité.
- Surveillance des activités externalisées par la mise en place d'un système de gestion des activités sous-traitées et des matières achetées, ce système devrait permettre l'évaluation et la sélection des fournisseurs.

3.3. Chapitre 3 "Amélioration continue de la performance des processus et de la qualité des produits" :

L'ICH Q10 décrit les quatre éléments du système qualité :

- Performance des processus et système de suivi de la qualité du produit.
- Actions correctives et actions préventives (CAPA).
- Système de gestion des changements.
- Revue de direction de la performance des processus et de la qualité des produits.

3.3.1. Performance des processus et système de suivi de la qualité du produit :

Les compagnies pharmaceutiques doivent planifier et exécuter un système de surveillance de la performance des processus et de la qualité des produits pour assurer un état de contrôle maintenu. Le tableau 1 présente l'application du système de surveillance de la performance des processus et de la qualité des produits tout au long du cycle de vie du produit.

Développement	Transfert de technologie	Fabrication	Abandon du produit
La gestion des risques qualité et le suivi effectué au cours du développement peuvent être utilisés pour établir une stratégie de contrôle pour la fabrication.	La surveillance de l'échelle des activités complémentaires peut fournir une indication préliminaire de la performance des processus et l'intégration réussie dans le secteur manufacturier. Le suivi des activités de transfert peut être utile dans la poursuite du développement de la stratégie de contrôle.	Un système bien défini pour la performance des processus et contrôle de la qualité du produit devrait être appliqué pour assurer la performance et d'identifier les domaines d'amélioration.	Une fois la fabrication du produit arrêtée, la surveillance tels que les tests de stabilité devrait se poursuivre jusqu'à la fin des études. Des mesures appropriées sur les produits commercialisés devraient continuer à être exécutée selon la réglementation régionale.

Tableau 1: Application de la performance des processus et contrôle de la qualité du produit tout au long du cycle de vie du produit [11]

3.3.2. Système des actions correctives et des actions préventives (CAPA) :

L'entreprise pharmaceutique doit avoir un système pour la mise en œuvre des actions correctives et actions préventives résultant des investigations sur les réclamations, les rejets de produits, les non-conformités, les rappels, les déviations, les audits, les inspections réglementaires et les résultats des tendances de la performance des processus et contrôle de la qualité du produit.

Une approche structurée de la procédure d'investigation doit être utilisée avec l'objectif de déterminer la cause racine. Le niveau d'effort et la formalité de l'enquête doit être en rapport avec le niveau de risque. Le tableau 2 présente l'application des CAPA tout au long du cycle de vie du produit.

Développement	Transfert de technologie	Fabrication	Abandon du produit
La variabilité du produit ou le procédé est exploré. Les CAPA peuvent être utiles lorsqu'elles sont incorporées dans le processus de conception et de développement.	Les CAPA peuvent être utilisé comme un système efficace de rétroaction et l'amélioration continue.	Les CAPA doivent être utilisées en fabrication et l'efficacité de ces CAPA doit être évaluée.	Les CAPA devraient se poursuivre après que le produit soit abandonné. L'impact du reste du produit sur le marché doit être considéré.

Tableau 2 : Application de l'action corrective / action préventive tout au long du cycle de vie du produit [11]

3.3.3. Modification du système de gestion des changements:

Mise en place d'un système de gestion des changements (*change control*) pour évaluer, approuver et mettre en place les changements issus de l'innovation, de l'amélioration continue, des activités de surveillance du processus et du produit et du système des CAPA.
Le système de changement assure que l'amélioration continue est entreprise de façon opportune et effective et que les changements n'ont pas de conséquences inattendues.

Le système de gestion des changements doit inclure les éléments suivants de façon appropriée tout au long du cycle de vie du produit :

- L'utilisation de la gestion des risques qualité pour l'évaluation des changements.
- Les changements proposés sont évalués au regard des autorisations de mise sur le marché.
- Les changements proposés doivent être évalués par des experts ayant l'expertise et la connaissance appropriée dans le secteur considéré.
- Une évaluation des changements mis en œuvre doit être effectuée pour confirmer que les objectifs de changement ont été atteints et qu'il n'y avait pas d'impact néfaste sur la qualité des produits.

Le tableau 3 représente l'application du système de gestion du changement tout au long du cycle de vie du produit.

Développement	Transfert de technologie	Fabrication	Abandon du produit
Le changement est une partie inhérente du processus de développement et devrait être documenté; la formalité du processus de gestion du changement devrait augmenter à mesure que le produit se déplace à travers le développement.	Le système de gestion du changement devrait assurer la documentation des modifications apportées au processus au cours des activités de transfert de technologie.	Un système officiel de gestion du changement devrait être mis en place pour la fabrication.	Toute modification après l'arrêt du produit doit passer par un système de gestion du changement appropriée.

Tableau 3: Application du système de gestion du changement tout au long du cycle de vie du produit [11]

3.3.4. La revue de direction de la performance des processus et la qualité des produits :

La revue de direction devrait fournir l'assurance que la performance des processus et la qualité des produits sont gérées au cours du cycle de vie du produit. Le système de revue de direction devrait inclure :

- Les résultats des inspections réglementaires et des audits;
- Les revues qualité périodiques qui peuvent inclure:
  - La mesure de la satisfaction des clients tels que les réclamations clients et les rappels.
  - Les conclusions du contrôle de la performance des processus et de la qualité des produits.
  - L'efficacité des changements des processus et des produits en incluant ceux liés aux CAPA.
  - Toutes les actions de suivi des revues de direction précédentes.

Le tableau 4 présente l'application de la revue des performances du processus et la qualité des produits tout au long du cycle de vie du produit.

Développement	Transfert de technologie	Fabrication	Abandon du produit
Les aspects de la revue de direction peuvent être effectués pour s'assurer de l'adéquation du produit et la conception des processus.	La revue de direction doit être effectuée pour s'assurer que le produit mis au point et le processus peut être fabriqué à l'échelle industrielle.	La revue de direction devrait être un système structuré, tel que décrit ci-dessus, et devrait soutenir l'amélioration continue.	La revue de direction devrait inclure des éléments tels que la stabilité du produit et les réclamations sur le produit.

Tableau 4: Application de la revue des performances du processus et la qualité des produits tout au long du cycle de vie du produit [11]

3.4. Le chapitre 4 "amélioration continue du système qualité pharmaceutique" :

Cette section décrit les activités qui doivent être conduites pour contrôler et améliorer continuellement le système de qualité pharmaceutique.

3.4.1. Revue de direction du système qualité pharmaceutique :

La direction doit avoir un processus formel pour passer en revue le système de qualité pharmaceutique sur une base périodique. La revue doit inclure :

- La mesure de la réalisation des objectifs du système de qualité pharmaceutique
- L'évaluation des indicateurs de performance qui sont utilisés pour surveiller l'efficacité des processus dans le système de qualité pharmaceutique, comme :
    - Les réclamations, déviation, CAPA et processus de gestion des changements.
    - Le retour d'information des activités externalisées.
    - Les évaluations externes telles que les inspections et les audits des clients.

3.4.2. Surveillance des facteurs internes et externes impactant le système de qualité pharmaceutique :

Les facteurs surveillés par la direction incluent :

- Les nouveaux règlements, guides et problèmes qualité qui peuvent impacter le système de qualité pharmaceutique
- Les innovations qui peuvent améliorer le système de qualité pharmaceutique
- Les changements des stratégies commerciales et des objectifs.
- Les changements de propriétaires du produit.

3.4.3. Résultats de la revue de direction et surveillance :

Les résultats de la revue de direction du système de qualité pharmaceutique incluent :

- L'amélioration du système de qualité pharmaceutique et des processus s'y rapportant.
- L'attribution ou la redistribution des ressources et/ou de la formation de personnel
- La révision de la politique de qualité et des objectifs de qualité
- La documentation et communication efficace des résultats de la revue y compris la remontée des problèmes appropriés à la direction générale.

3.5. Glossaire :

C’est l’ensemble de définitions des termes utilisés dans cette ligne directrice.

3.6. Annexe 1 :

Le tableau 5 présente les divers scénarios qui sont utilisés pour démontrer les avantages de la mise en œuvre ICH Q10, idéalement en combinaison avec l'ICH Q8 et Q9.

Scénario	**Potentiels d'amélioration**
1. Se conformer aux bonnes pratiques de fabrication.	Conformité - statu quo
2. Démontrer l'application efficace du système qualité pharmaceutique, y compris l'utilisation efficace des principes de gestion de risque qualité (par exemple, ICH Q9 et ICH Q10).	Possibilité de: • utilisation accrue des approches fondées sur les risques pour les inspections réglementaires.
3. Démontrer une compréhension des produits et processus, y compris l'utilisation efficace des principes de gestion du risque qualité (par exemple, ICH Q8 et ICH Q9).	Possibilité de: • de faciliter l'évaluation scientifique de la qualité pharmaceutique; • permettre des approches novatrices pour la validation du procédé; • établir des mécanismes de libération en temps réel.
4. Démontrer l'application efficace du système qualité pharmaceutique et la compréhension des produits et processus, y compris l'utilisation de principes de gestion du risque qualité (ICH Q8, ICH Q9 et ICH Q10).	Possibilité de: • utiliser des approches fondées sur les risques pour les inspections réglementaires; • faciliter l'évaluation scientifique de la qualité pharmaceutique; • permettre des approches novatrices pour la validation du procédé; • établir des mécanismes de libération en temps réel.

Tableau 5 : Opportunités potentielles d’amélioration des approches scientifiques et d’analyse des risques [11]

3.7. Annexe 2 :

La figure 5 illustre les caractéristiques majeures de l'ICH Q10.

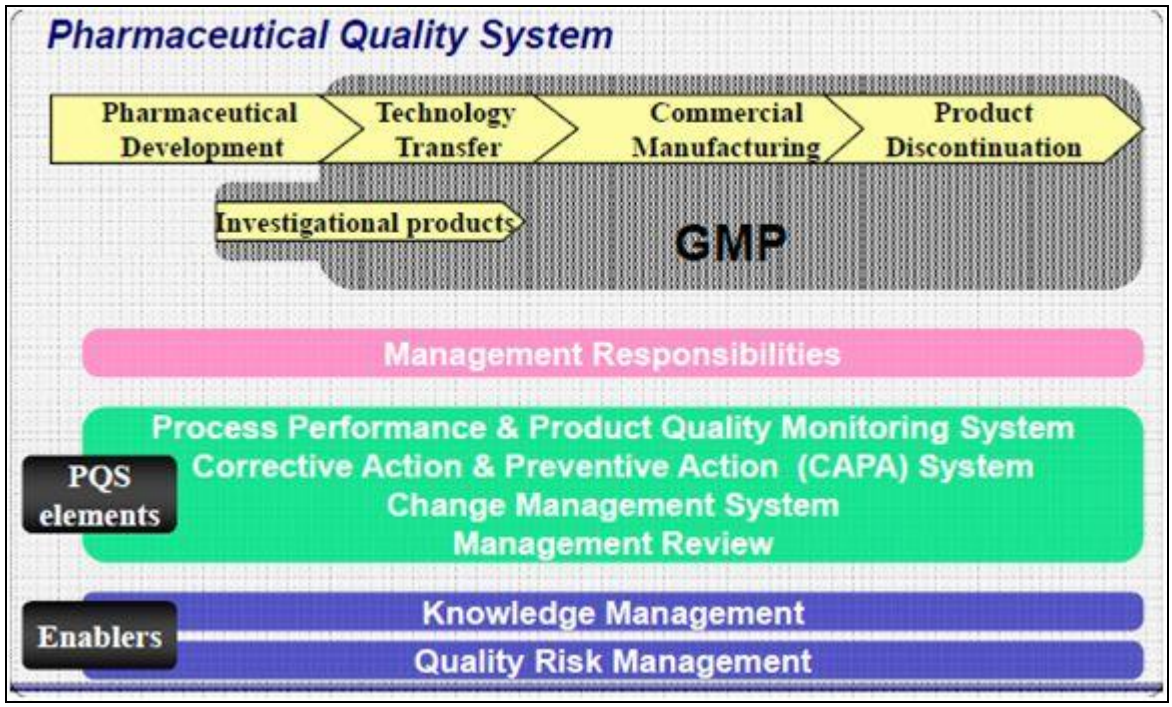

Figure 5 : Diagramme du modèle ICH Q10 [11]

La figure 5 démontre que le système qualité pharmaceutique couvre le cycle de vie entier du produit incluant le développement pharmaceutique, le transfert technologique, la fabrication, la commercialisation et l'arrêt de commercialisation du produit. Ceci est illustré par la partie supérieure du diagramme.

La barre horizontale « *Managment responsabilities* » illustre l'importance de la gestion des responsabilités, à toutes les étapes du cycle de vie du produit.
La barre horizontale nommée « PQS éléments » décrit les éléments qui servent de piliers majeurs au PQS. Ces éléments devraient être appliqués convenablement et proportionnellement à chaque étape du cycle de vie reconnaissant des occasions d'identifier des secteurs pour l'amélioration continue.
Les dernières barres horizontales nommées « *Enablers* » illustrent les « facilitants », à savoir la gestion des connaissances et la gestion des risques de qualité, applicables à toutes les étapes du cycle de vie.

CHAPITRE III

LES STANDARDS ISO
ET
LES GMP
“GOOD MANUFACTURING PRACTICES”

1. LES STANDARDS ISO :

1.1. L'Organisation Internationale de Normalisation (*ISO*, *International Standard Organisation)* :

L'ISO est la plus grande organisation de normalisation au monde. C'est un réseau d'instituts nationaux de normalisation de 163 pays, selon le principe d'un membre par pays, dont le secrétariat central, situé à Genève en Suisse, assure la coordination d'ensemble.

C'est aussi une organisation non gouvernementale qui jette un pont entre le secteur public et le secteur privé. Bon nombre de ses instituts membres font en effet partie de la structure gouvernementale de leur pays ou sont mandatés par leur gouvernement, et d'autres organismes membres sont issus exclusivement du secteur privé et ont été établis par des partenariats d'associations industrielles au niveau national.

L'ISO jouit d'un statut consultatif auprès des nations unies, elle est en relation avec 400 autres organisations internationales qui sollicitent la collaboration de ses comités techniques pour les questions de normalisation figurant à leurs programmes.

L'objectif de cette organisation est de favoriser le développement de la normalisation dans le monde, à cette fin, elle organise la coordination et l'unification des normes nationales et publie des normes internationales ; elle encourage et facilite le développement de normes nouvelles contenant des prescriptions communes, susceptibles d'être utilisée dans le domaine internationale ; elle organise l'échange des informations relatives aux travaux de ses comités membres et de ses comités techniques ; elle coopère avec les organisations internationales et peut notamment effectuer tous travaux de normalisation susceptible de faciliter leur tâche. [12]

De 1947 à nos jours, l'ISO a publié plus de 19 000 Normes internationales dans de multiples domaines, allant des normes pour l'agriculture et le bâtiment aux développements les plus récents dans les technologies de l'information, en passant par la mécanique et les dispositifs médicaux.[13]

Les normes permettent de garantir certaines caractéristiques des produits et services, notamment la qualité, le respect de l'environnement, la sécurité, la fiabilité, l'efficacité répondant ainsi aux exigences du monde économique et aux besoins de la société**.**

1.2. Les normes de la famille ISO 9000 :

L'origine des normes de la série ISO 9000 date de 1979 avec la création, au sein de l'ISO, du comité technique 176 en charge d'élaborer des normes dans le domaine du management et de l'assurance qualité. [14]

En 1987, l'ISO /TC 176 publiait les cinq premières normes internationales de la série ISO 9000. Basées sur les concepts de l'assurance qualité développés dans les années soixante, ces normes sont destinées à organiser, simplifier et rationaliser les échanges entre des professionnels compétents, connaissant leurs métiers et liée par un contrat.

Les démarches qualité entreprises en référence aux normes ISO 9000 ont permis des progrès sensibles dans l'organisation, la formalisation des procédures, des processus et des moyens nécessaires pour « donner confiance ». [15]

La famille des normes ISO 9000 comporte trois normes relatives aux systèmes de management de la qualité :

1. La norme ISO 9001 version 2008 « *système qualité : exigences » :* [16] spécifie les exigences fondamentales se rapportant à un système de management de la qualité auxquelles un organisme doit satisfaire pour démontrer son aptitude à fournir régulièrement des produits (terme englobant les services) qui améliorent la satisfaction des clients tout en étant conformes aux exigences légales et réglementaires applicables. Elle est le référentiel pour une certification, qui aboutit à un document certifiant que le système de management de la qualité d'un organisme est conforme à la norme.

2. La norme ISO 9004 version 2009 : [16] « *gestion des performances durables d'un organisme- approche de management par la qualité* »: cette norme donne des conseils sur une gamme plus large d'objectifs de système de management de la qualité que ne le fait l'ISO 9001, notamment pour l'amélioration continue des performances globales, de l'efficacité et de l'efficience d'un organisme, ainsi que de la satisfaction des clients et des autres parties intéressées, elle n'est pas destinée à être utilisée pour la certification ou à des fins contractuelles.

3. La norme ISO 9000 version 2005 [16] « *système de management de la qualité : principes essentiels et vocabulaires* » expose les principes essentiels et le vocabulaire utilisés dans toutes les normes de la famille ISO 9000.

1.3. Le Management de la qualité selon l'ISO 9001 Version 2008 :

La figure 6 présente le modèle du système de management de la qualité selon la norme ISO 9001.

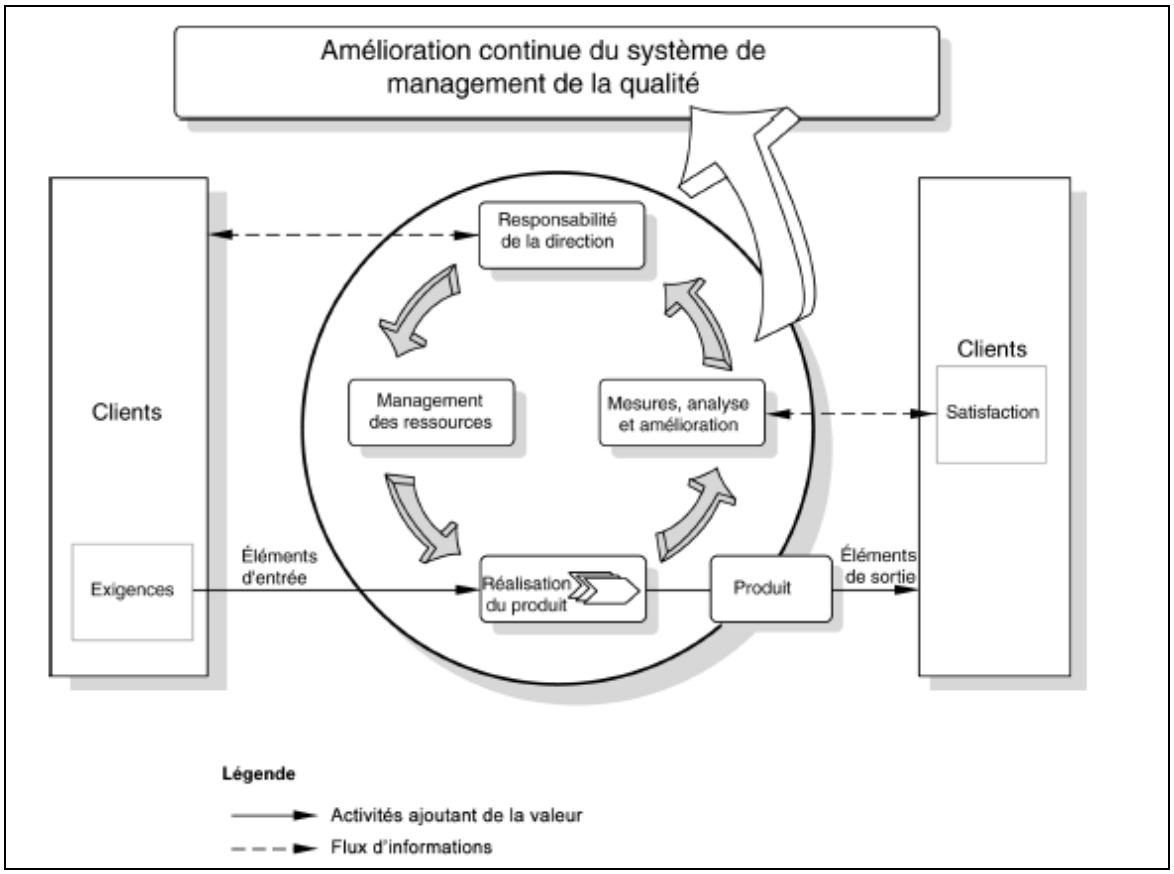

Figure 6 : Modèle d'un système de management de la qualité basé sur les processus [17]

Le modèle du système de management de la qualité, présenté à la figure 4, illustre les relations entre les processeurs, cette figure montre le rôle significatif joué par les clients lors de la définition des exigences en tant que éléments d'entrée. La surveillance de la satisfaction des clients exige l'évaluation des informations concernant la perception des clients sur le niveau de réponse des organismes à leurs exigences.

L'ISO 9001 Version 2008 présente également aux utilisateurs les huit Principes du Management de la Qualité à appliquer pour obtenir une amélioration continue : [18]

- Principe 1: Orientation client :

La satisfaction du client est la base même de tout système de qualité, l'écoute et la compréhension de leurs besoins, présents et futurs est indispensable pour satisfaire leurs exigences et aller au delà de leurs attentes, l'orientation client se traduit pas la mise en place d'un véritable processus de communication avec eux, une analyse prospective de leurs besoins, une évaluation régulière de leur niveau de satisfaction et le traitement de leurs réclamations.

- Principe 2: Leadership :

Dans tout système de management de la qualité, la direction doit déterminer clairement ses orientations stratégiques et créer les conditions pour que le personnel puisse pleinement s'impliquer. Pour cela elle doit montrer l'exemple et son réel engagement, définir des objectifs motivant et créer des valeurs partagées.

- Principe 3: Implication du personnel :

Les personnes à tous niveaux sont l'essence même d'un organisme et une totale implication de leur part permet d'utiliser leurs aptitudes au profit de l'organisme. L'implication du personnel est indispensable pour qu'une entreprise puisse progresser.

- Principe 4: Approche processus :

Tout système de management de la qualité nécessite une approche processus, celle-ci consiste à déterminer les processus de l'entreprise, leurs interactions et des critères de surveillance, sur cette base il sera possible de piloter chaque processus, d'analyser leur performances, de faire des propositions d'amélioration et de les mettre en œuvre afin de contribuer aux objectifs stratégiques de l'entreprise.

- Principe 5: Management par approche système :

Identifier, comprendre et gérer des processus corrélés comme un système contribue à l'efficacité et l'efficience de l'organisme à atteindre ses objectifs.
Ce principe permet de clarifier le fonctionnement de l'entreprise et de supprimer les zones d'ombres qui sont souvent source de dysfonctionnement.

- Principe 6: Amélioration continue :

L'amélioration continue doit être un objectif permanent de l'entreprise. L'application de ce principe implique chaque individu, produit, processus et système de l'organisation. Le cycle continu de Shewhart-Deming « planifier-faire-vérifier-agir» [19], et les techniques de résolution de problème restent toujours les méthodes de base qui favorise l'amélioration graduelle. A cela s'ajoute l'amélioration créative des processus entrainée par une percée technologique, une reconception des processus ou la comparaison avec des pratiques plus efficaces. Finalement, l'amélioration continue des démarches et des systèmes contribue de façon significative à l'efficacité et à l'efficience des organisations.

- Principe 7: Approche factuelle pour la prise de décision :

Les décisions et les actions doivent être basée sur les faits et sur l'analyse de données et d'informations pertinentes et fiables, ces informations doivent donc être disponibles et sous une forme permettant leur analyse et leur compréhension, dans de nombreux cas, la mise en place d'indicateurs et de tableaux de bord pertinents permet de répondre à ce besoin et facilite la prise de décision.

- Principe 8: Relations mutuellement bénéfiques avec les fournisseurs :

Un organisme et ses fournisseurs sont interdépendants et des relations mutuellement bénéfiques augmentent les capacités des deux organismes à créer de la valeur, pour cela il est nécessaire de comprendre les intérêts des partenaires, de définir clairement leurs obligations et d'évaluer régulièrement leurs performances.

2. Les « *Good Manufacturing Practices* » : Les Bonnes Pratiques de Fabrication : [20]

2.1. Définition des bonnes pratiques de fabrication :

L'industrie pharmaceutique se situe à un haut niveau d'assurance de la qualité dans le développement, la fabrication et le contrôle des produits.

Un système d'autorisation de mise sur le marché garantit que les médicaments commercialisés ont été évalués par une autorité compétente, assurant leur conformité avec les normes en vigueur en matière de sécurité, d'efficacité et de qualité. Au début des années 70, l'industriel découvrait des textes de l'OMS, qui étaient alors des recommandations comme base technique d'un système de certification de la qualité des produits pharmaceutiques. Ces textes sont devenus opposables dans les pays de l'Union Européenne depuis 1992. Ils sont donc force de loi et applicables à tous les autres procédés de fabrication pharmaceutique en série, tels que ceux effectués en milieu hospitalier ou en vue de la préparation des médicaments destinés aux essais cliniques.

Un système d'autorisation de fabrication garantit que les médicaments autorisés ne sont fabriqués que par des fabricants titulaires d'une autorisation et dont les activités font l'objet d'inspections régulières de la part des autorités compétentes.

La directive 91/356/CEE [20] établissant les principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain a été adoptée par la commission en 1991. Cette directive a été abrogée par la directive 2003/94/CE du 8 octobre 2003 [19] établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain. Des lignes directrices détaillées conformes à ces principes sont publiées dans le guide des bonnes pratiques de fabrication qui est destiné à servir de référence lors de l'examen des demandes d'autorisation de fabrication et lors de l'inspection des fabricants de médicaments.

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) traduction de *Good Manufacturing Practices (GMP)* désignent un gage de qualité appliqué à la fabrication de médicaments à usage humain ou vétérinaire, elles sont définies comme « un des éléments de l'assurance de la qualité, garantissant que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché » [21].

En France, les industries pharmaceutiques doivent se conformer au guide des Bonnes Pratiques de Fabrication publié au Bulletin Officiel N°2011/8 bis .Cette nouvelle version des BPF (la dernière version des BPF datant de 2009) a été refondue et publiée par décision du directeur général de l'AFSSAPS du 13/01/2011 (Journal Officiel. du 06/03/2011). [22]
Son annexe a été publiée au Bulletin Officiel N° 2011/8 BIS du Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé en Juillet 2011.

La refonte des BPF a consisté notamment en la réunion en un seul document de l'ensemble des BPF des médicaments à usage humain (partie I) et des substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments (partie II).

2.2. Contenu essentiel des Bonnes Pratiques de Fabrication :

La partie 1 du guide BPF 2011 (bonnes pratiques des fabrications des médicaments à usage humain) comprend 9 chapitres, auquel ont été ajoutées vingt lignes directrices particulières apportant des éléments complémentaires dans certains domaines d'activité plus spécifiques. Certains types de fabrication sont concernés par plusieurs lignes directrices particulières (par exemple, la ligne directrice sur les préparations stériles et sur les médicaments radiopharmaceutiques ou les médicaments biologiques).
La ligne directrice N° 20 sur la gestion du risque qualité des médicaments a été ajoutée : elle correspond au guide international ICH Q9 et donne un ensemble de méthodes et d'outils de gestion du risque.
Le contenu essentiel des BPF est présenté ci-dessous :

2.2.1. Système d'assurance de la qualité :

Le fabricant met en place un système d'assurance de la qualité pharmaceutique efficace auquel participent la direction et le personnel des différents services concernés.

Sur chaque site de fabrication, le fabricant dispose de personnes qui possèdent les compétences requises pour atteindre l'objectif d'assurance de la qualité pharmaceutique. Le personnel reçoit une formation régulière qui couvre les aspects théoriques et pratiques de l'assurance de la qualité et des bonnes pratiques de fabrication.

Des programmes d'hygiène adaptés aux activités doivent être établis. Ceux-ci contiennent des procédures relatives à la santé, à l'hygiène et à l'habillement du personnel.

Les locaux et les équipements de fabrication doivent également être soumis à des normes d'hygiène drastiques afin d'éviter toute contamination et tout effet nocif sur la qualité du produit.

Les locaux et les équipements utilisés pour les opérations de fabrication décisives pour la qualité des produits sont soumis à une homologation adéquate.

2.2.2. Production :

La production doit être effectuée dans le respect des bonnes pratiques de fabrication et être conforme aux instructions et procédures préétablies. Les écarts dans le procédé et les défauts dans le produit doivent être documentés et faire l'objet d'investigations.

Afin d'éviter notamment les contaminations croisées, il est nécessaire de prendre des mesures à caractère technique et/ou organisationnel.

Les nouvelles fabrications ou les modifications importantes d'un procédé de fabrication d'un médicament doivent être validées, et les phases critiques des procédés de fabrication doivent être fréquemment revalidées.

2.2.3. Documentation :

Le fabricant doit mettre en place un système de documentation couvrant les différentes opérations de fabrication réalisées. Ces documents retracent l'histoire de chaque lot produit et des modifications apportées lors de la mise au point d'un médicament expérimental.

Des systèmes de traitement électroniques ou autres peuvent remplacer les documents écrits. Dans ce cas, le fabricant doit prouver que les données seront correctement conservées pendant la période envisagée.

2.2.4. Contrôle de la qualité et étiquetage :

Le fabricant doit mettre en place un système de contrôle de la qualité. Ce système est placé sous l'autorité d'une personne indépendante de la production qui possède les qualifications requises. Cette personne peut accéder à des laboratoires de contrôle de la qualité afin de procéder à l'examen indispensable des matières de base et des matériaux d'emballage, ainsi qu'aux essais des produits intermédiaires et finis. Le recours à des laboratoires externes peut être autorisé.

Lors du contrôle final du produit fini avant sa libération, le système de contrôle de la qualité doit notamment tenir compte des conditions de production, des résultats des contrôles effectués pendant le processus, de l'examen des documents de fabrication et de la conformité du produit aux spécifications.

Des échantillons de chaque lot de médicaments finis doivent être conservés au moins un an après la date de péremption. En outre, des échantillons de certaines matières de base utilisées dans le processus de fabrication doivent être conservés au moins deux ans après la libération du produit, période qui peut être raccourcie dans certains cas.

2.2.5. Inspections, réclamations, rappel de produits :

Les états membres mettent en place des inspections pour veiller à ce que les fabricants respectent les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication énoncés dans la présente directive. Ils doivent également tenir compte des procédures communautaires relatives aux inspections et à l'échange d'informations.

Le fabricant doit s'assurer que la fabrication est conforme aux bonnes pratiques de fabrication et à l'autorisation de fabrication, y compris pour les médicaments destinés à l'exportation. Il doit mettre en place des auto-inspections régulières afin de contrôler le respect des bonnes pratiques de fabrication et, si nécessaire, de proposer des mesures correctives.

En vue de l'interprétation des principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication, les fabricants et les autorités compétentes doivent se rapporter aux lignes directrices exposées dans le guide des bonnes pratiques de fabrication (BPF) des médicaments publié par la commission.

Pour qu'un médicament soit mis sur le marché d'un État membre, une autorisation de mise sur le marché doit être délivrée par l'autorité compétente de cet État membre ou par l'agence européenne pour l'évaluation des médicaments. Le fabricant doit s'assurer que la fabrication de médicaments est conforme à l'information énoncée dans la demande d'autorisation de mise sur le marché acceptée par les autorités compétentes.

Le fabricant doit étudier et enregistrer les réclamations relatives à un défaut. Il informe l'autorité compétente de tout défaut pouvant être à l'origine d'un rappel de médicament ou d'une restriction de l'offre et indique les pays de destination.

CHAPITRE IV

RELATION DE L'ICH Q10
AVEC
LES STANDARDS ISO ET LES GMP
"GOOD MANUFACTURING PRACTICES"

1. Corrélations entre l'ICH Q10, les standards ISO et les GMP :

Le guide des bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques et le système qualité ISO sont les fondements de l'ICH Q10, le tableau 6 présente la relation entre l'ICH Q10, Norme ISO et les GMP.

	GMP	ISO 9000	ICH Q10
Management	✓	✓	✓
Amélioration continue	-	✓	✓
Gestion du risque qualité	-	✓	✓
Gestion des connaissances	-	✓	✓
Cycle de vie	-	✓	✓
Opportunités	-	-	✓

Points absents	Points mentionnés de façon partielle	Points présents

Tableau 6 : Relation entre l'ICH Q10, Norme ISO et les GMP [23]

Le tableau 6 démontre qu'un grand nombre des éléments de l'ISO 9000 sont repris par l'ICH Q10 tels que l'amélioration continue et le management (les engagements de la direction). La gestion des connaissances et la gestion du risque qualité sont mentionnées dans l'ISO mais de façon partielle.

2. Comparaison de l'ICH Q10 et de l'ISO 9001 :

L'ISO 9001 n'est pas spécifique à une seule industrie ou d'une ligne de produits tant dis que l'ICH Q10 est destinée uniquement à l'industrie pharmaceutique.

L'ICH Q10 ne met pas autant que l'ISO 9001 l'accent sur l'importance des exigences clients, sur l'orientation client de l'organisme. Le terme « *customer* » est employé dans ICH Q10, mais l'orientation client y est moins mise en exergue.

Cette différence pourrait s'expliquer par le contexte particulier dans lequel évolue l'industrie pharmaceutique. En effet, pour celle-ci, les exigences du client « patient », en termes de qualité mais aussi d'efficacité et de sécurité, sont également des pré-requis réglementaires. Les exigences de qualité y sont donc non seulement nécessaires d'un point de vue éthique, mais aussi opposables par la législation.
De plus, le cadre réglementaire ne facilite pas la relation directe de l'industriel avec le client final, à savoir le patient.

Tandis que la norme ISO 9001, adaptable à tout type de société, pour lesquelles la démarche qualité peut s'inscrire non comme un pré-requis mais comme une démarche volontaire.

3. Comparaison de l'ICH Q10 avec les GMP:

La figure 7 illustre les différences principales entre l'ICHQ10 et GMP.

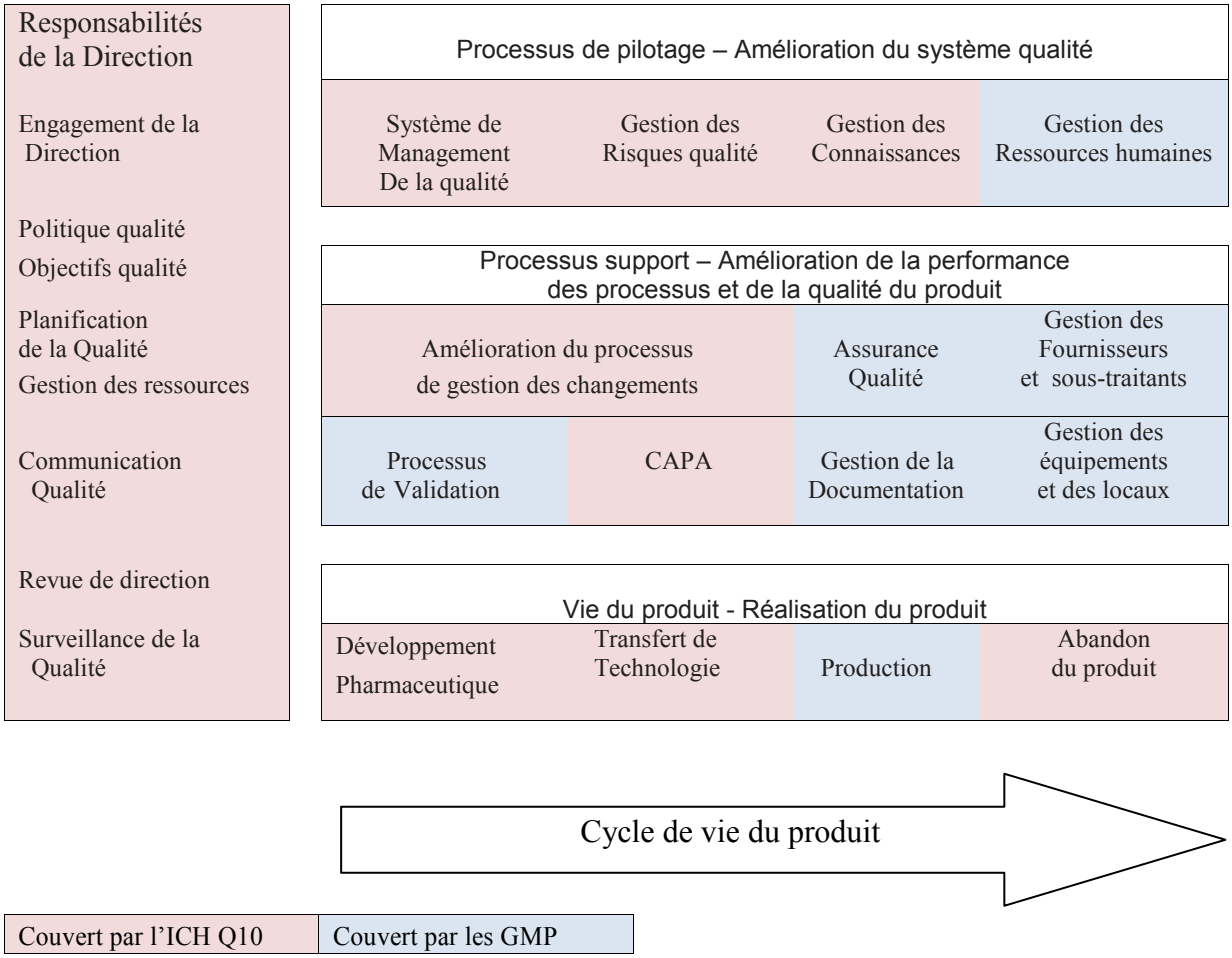

Figure 7 : Les principales différences entre l'ICHQ10 et les GMP [24]

Cette comparaison démontre que l'ICH Q10 complète les GMP, elle ajoute la description d'éléments spécifiques du système qualité tels que l'amélioration continue, et les responsabilités de la direction.

4. Projet d'intégration des recommandations de l'ICH Q10 dans les GMP :

L'ICH Q10 prend de plus en plus d'importance dans le monde pharmaceutique et les grands principes de ce guide sont désormais repris dans le projet de mise à jour du chapitre 1 « gestion de la qualité » des GMP.

Les modifications prévues concernent le chapitre 1 (Système de management de la qualité) et le chapitre 2 (Personnel). De plus, le texte ICH Q10 entier sera a priori transposé en tant que 21e annexe des GMP européennes.

La consultation publique du projet de modification des GMP s'est terminée le 31 mai 2010.
Le domaine d'application prévu dans le projet est en effet réduit par rapport à l'ICH Q10 puisque le chapitre 1 ne s'applique au développement que pour la fabrication et le contrôle des produits d'investigation médicale ; au contraire l'ICH Q10 qui est conçu pour s'appliquer notamment au développement dans son ensemble. [25]

Les modifications apportées aux GMP, outre l'ajout du texte complet d'ICH Q10 en tant que 21^{éme}annexe, concernent les chapitres 1 et 2.

Le tableau 7 présente le plan des modifications et ajouts apportées à la version projet des GMP.

Version de Juillet 2008	Version en projet
Chapitre 1 Système de Management de la Qualité	
- Principes - Assurance qualité - Bonnes pratiques de Fabrication - Contrôle Qualité - Revue qualité produit - Management des risques qualité	- Principes - **Système de Management de la Qualité** - Assurance qualité - Bonnes pratiques de Fabrication - Contrôle Qualité - **Système de suivi de la qualité des produits et de la performance des processus et Revue qualité produit** - **Management des activités sous-traitées et des matières achetées** - **Revue de Management du SMQ** - **Suivi des facteurs internes et externes impactant le SMQ** - **Éléments de sortie de la revue de management** - Management des risques qualité
Chapitre 2 : Personnel	
- Principes - Généralités - Les postes clé - Formation - Hygiène du personnel	- Principes - Généralités - Les postes clé - Formation - Hygiène du personnel - **Consultants** - **Gestion du changement de propriétaire du produit**

Tableau 7 : Comparaison des plans des GMP actuelles et en projet

4.1. Ajouts au chapitre 1 des GMP (Système de Management de la Qualité) [25]

Dans le projet, plusieurs sections du chapitre 1 de l'ICH Q10 ont été ajoutées ou augmentées.
Pour chaque partie ajoutée ou augmentée, les modifications principales sont les suivantes :

1. Système de management de la qualité

Cette section inclut notamment deux paragraphes entiers d'ICH Q10, à savoir le chapitre sur les buts d'ICH Q10 (1.5), ainsi que le chapitre sur le Manuel Qualité (1.8). Elle introduit d'autres notions générales à propos du système de management de la qualité.

2. Assurance Qualité

Plusieurs points ont été ajoutés à cette section, apportant notamment quelques précisions sur la gestion des CAPA et la gestion des changements, issues en partie d'ICH Q10.

3. Suivi de la performance des processus et de la qualité des produits et revue qualité produit

La partie « revue qualité produit » a été complétée par le chapitre 3.2.1 d'ICH Q10 (Suivi de la performance des processus et de la qualité des produits) dans son intégralité.

4. Management des activités sous-traitées et des matières achetées

Ce chapitre d'ICH Q10 (2.7) a été intégralement transposé dans le projet, dans les 3 sections suivantes :

- Revue de direction du système de management de la qualité
- Suivi des facteurs internes et externes impactant le système de management de la qualité
- Éléments de sortie de la revue de direction et suivi.

Elles correspondent aux 3 chapitres de la 4^{éme} section d'ICH Q10 (Amélioration continue du système de management de la qualité). La revue de Direction du système de management de la qualité est décrite dans cette dernière section.

4.2. **Ajouts au chapitre 2 des GMP (Personnel)** [26]

Dans le projet de chapitre 2 des GMP européennes, des parties d'ICH Q10 ont été adaptées et intégrées. Ces parties concernent essentiellement les responsabilités de la direction.
Seuls deux sections ont été ajoutées, On y trouve des extraits d'ICH Q10 provenant des chapitres dans la section introductive :

- 2.1 Engagement de la Direction
- 2.2 Politique Qualité
- 2.4 Management des ressources
- 2.6 Revue de Direction

La partie 2.8 (Management du changement de propriété d'un produit), a donc été transposée intégralement dans le chapitre 2 en projet.

Le projet intègre globalement l'ensemble des recommandations de l'ICH Q10 qui mettent en exergue l'importance du rôle de la direction dans le soutien du système de management de la qualité, notamment avec l'intégration dans son intégralité des chapitres sur la revue de direction. Ces notions étaient jusqu'alors peu présentes dans les GMP.

Néanmoins, le projet met peu l'accent sur la gestion des déviations et encore moins sur le système de gestion des changements, alors qu'ICH Q10 met bien l'accent sur ces deux notions.

5. Les apports de l'ICH Q10 :

La ligne directrice Q10 de l'ICH apporte des bénéfices pour l'industrie pharmaceutique :

- Un système qui intègre de nouveaux concepts qui faisaient défaut ou insuffisamment développés dans les systèmes existants (GMP et ISO) : Besoin du patient, politique et objectifs qualité, revue de direction, communication, amélioration continue, surveillance de la qualité du produit des procèdes et du système.
- Un système complet et cohérent intégrant les GMP.
- Un lien complet avec le développement pharmaceutique et la gestion du risque qualité.
- Un ensemble performant de systèmes de surveillance de la qualité du produit, des procèdes et de la gestion globale de la qualité.
- Un engagement très important de la direction.
- Une communication forte permettant de faire participer et de motiver l'ensemble du personnel.
- Un retour sur investissement grâce aux coûts de non qualité maitrisés et aux dimensions de réclamations, de retours ou des rappels de lot.
- Une facilitation de l'innovation et de l'amélioration continue.

A l'issue de la comparaison de l'ICH Q10 avec les autres référentiels qualité (normes ISO et les GMP), nous avons démontré les apports de l'ICH Q10 à l'industrie pharmaceutique. Le chapitre V illustrera la mise en œuvre de l'ICH Q10 au sein du laboratoire pharmaceutique SGS.

CHAPITRE V :
MISE EN APPLICATION
DES RECOMMANDATIONS DE L'ICH Q10
A SGS LIFE SCIENCE SERVICES

Mon stage de fin d'étude à SGS m'a permis d'être complètement intégrée au département qualité, Mes missions de stage sont au cœur de la mise en place de l'ICH Q10, l'objectif étant d'améliorer le système de management de la qualité à SGS.

Après la première partie consacrée à la présentation du laboratoire SGS, la seconde partie présente d'abord l'état des lieux du système qualité de SGS puis les actions menées afin de coller parfaitement aux recommandations de ce nouveau guide, ICH Q10.

1. Présentation de SGS Life Science Services: [27]

SGS Life Science Services est prestataire de service de l'industrie pharmaceutique, dans les domaines du contrôle qualité, de la recherche et développement, et de la recherche clinique. Elle compte 12 laboratoires au niveau international.

Ces laboratoires sont spécialistes dans les analyses physico-chimiques, microbiologiques, toxicologiques, biopharmaceutiques, les études de stabilité, la mise au point analytique et la validation des méthodes.

Réunissant plus de 800 salariés, ils sont basés dans 8 pays : la France, la Belgique, l'Allemagne, le Canada, les Etats-Unis, Hong-Kong, l'Espagne, l'Australie et l'Inde.

1.1. Activités de SGS Life Science Services:

SGS Life Science Services en France est prestataire de service en :

- Contrôle de Qualité pour des analyses microbiologiques, physico-chimiques, toxicologiques, selon les référentiels Pharmacopées nationales mais aussi US, Japon, Europe, concernant les matières premières, produits intermédiaires et produits finis
- Etudes de stabilités dans les conditions ICH, sur des matières premières, des spécialités pharmaceutiques, du matériel médico-chirurgical
- Développement analytique pour des développements de méthodes, des validations de méthodes, des transferts analytiques.

1.2. Reconnaissance et agréments :

SGS Life Science Services, possède la certification ISO 9001 version 2008, les reconnaissances BPF et GMP, le statut d'établissement pharmaceutique fabricant délivré par l'AFSSAPS et un enregistrement auprès de la FDA suite à une inspection menée en Novembre 2004.

2. Etat des lieux du système qualité à SGS Life Science Services:

Un état des lieux du système qualité à SGS Life Science Services (tableau 8) est réalisé afin de mettre en évidence les écarts du système qualité de SGS par rapport aux recommandations de l'ICH Q10.

Recommandation de l'ICH Q10	Système qualité à SGS Life Science Services
Engagement de la direction	Elément présent
La politique qualité	Elément absent, un écart est relevé.
Les objectifs qualité	Elément absent, un écart est relevé.
Le manuel qualité	Le manuel qualité est présent dans le système qualité de SGS mais sa mise à jour n'et pas assurée, un écart est relevé.
La revue de direction	Elément présent dans le système qualité de SGS mais le suivi est non réalisé, un écart est relevé.
La gestion des activités sous-traitées et des achats	Elément présent dans le système qualité de SGS mais le suivi est non réalisé, un écart est relevé.
Amélioration continue de la performance des procédés et de la qualité des produits	Elément présent dans le système qualité de SGS mais le suivi est non réalisé, un écart est relevé.
Les CAPA	Elément présent une procédure décrit le système de gestion des CAPA.
La maitrise des changements	Elément présent, une procédure décrit le système de gestion des « *change control* ».

Tableau 8 : Comparaison du système qualité de SGS Life Science Services par rapport aux recommandations de l'ICH Q10

3. Mise en application des recommandations de l'ICH Q10 à SGS Life Science Services:

Suite aux écarts identifiés il a été décidé de mettre en place les actions nécessaires afin de coller parfaitement aux recommandations de l'ICH Q10.

3.1. La politique qualité :

Il s'agit de mettre en place une politique qualité orientée vers la satisfaction clients et l'amélioration de la performance des processus.

La politique qualité à SGS a été définit et communiquée au personnel de SGS, elle repose sur :

- La satisfaction du client : amélioration du service aux donneurs d'ordre (qualité, délais, coûts) et anticipation de leurs besoins et attentes.
- L'amélioration de la communication en interne et en externe du département qualité par :
    - La mise en œuvre de revues qualité entre la Département Qualité et les départements opérationnels.
    - L'amélioration de la communication du Département Qualité avec la Direction générale et avec l'ensemble des départements.
    - La qualité des prestations (piliers gestion des OOS, gestion des CAPAs, gestion des audits du Système de Management de la Qualité)

Pour cela, SGS s'engage à continuer le déploiement et l'amélioration de son système qualité.
Tout le personnel doit s'impliquer dans cette démarche et se conformer aux exigences du système qualité. Le respect de cet engagement fera partie des éléments d'appréciation individuelle lors des entretiens annuels avec chaque collaborateur.
La mise en œuvre de cette politique qualité est assurée par la mise en place et le suivi des objectifs qualité spécifiques.

3.2. Les objectifs qualité :

Des objectifs qualité quantifiables et mesurables ont été définit à SGS, la direction s'assure de leur déploiement, de leur planification et de la mise à disposition des ressources nécessaires pour les atteindre.

3.3. Le Manuel Qualité :

Le service qualité de SGS est responsable de l'édition et de la diffusion des documents Qualité et doit veiller à créer et mettre à jour ces documents.

Les documents Qualité se trouvent sous plusieurs formes : Manuel qualité, procédures (générales, ou orientées vers la métrologie ; la chimie, ou la microbiologie), fiches associées à ces procédures, consignes d'utilisation, consignes administratives et consignes de sécurité. Toutes ces catégories sont dénommées selon un code interne à l'entreprise.

Ces documents sont conservés au service qualité et dans les laboratoires concernées et sont consultables à tout moment.

La figure 8 illustre l'organisation du système documentaire à SGS.

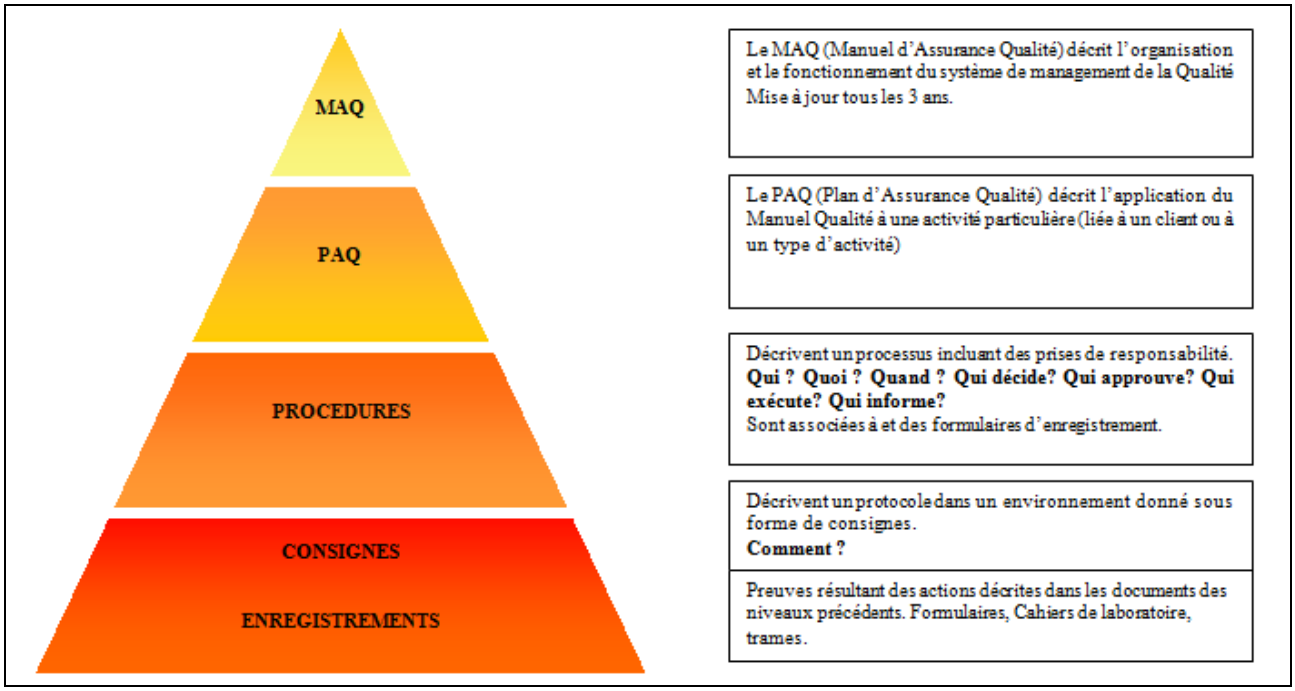

Figure 8 : Organisation documentaire [27]

Le Manuel Qualité (représenté au sommet de la pyramide documentaire dans la figure 8) est le reflet du système de management de la qualité d'une entreprise. Il est le sommet de la pyramide documentaire et sa lecture doit pouvoir permettre de visualiser le système qualité dans son ensemble.

« *On peut dire que le manuel qualité est l'image écrite de l'organisme (…) en matière de politique qualité et d'organisation mise en place pour respecter cette politique* » [28]

En cas d'audit ou d'inspection, le Manuel Qualité est un outil qui pourra être utile à l'évaluation du système qualité de l'entreprise, ce qui souligne l'importance du soin apporté à sa rédaction.

Selon l'ICH Q 10 :

« Un manuel Qualité ou une documentation équivalente doivent être établis et contenir la description du système Qualité Pharmaceutique :

- *Politique Qualité*
- *Périmètre du système Qualité*
- *Identification des processus du système qualité, de leurs séquences, liens et interdépendances.*
- *Cartographie des processus et logigramme sont des outils de visualisation utiles.*
- *Responsabilités du management. »*

Le Manuel qualité de SGS a été révisé afin de répondre à ces exigences. Il était nécessaire de refaire la cartographie des processus, celle-ci est définit comme étant une façon graphique de restituer l'identification des processus et leurs interactions.

Un processus se caractérise par un enchainement d'activités ou d'ensemble d'activités, qui est alimenté par des données d'entrées, qui dispose de ressources, et qui ajoute de la valeur pour créer des données de sortie.

On distingue 3 types de processus :

1- Processus de pilotage :

Ce sont les processus qui organisent et visent l'amélioration du fonctionnement de la société

A SGS les processus de pilotage sont :

- Processus : Politique et stratégie.
- Processus : Management de ressources.
- Processus : Amélioration continue.
-

2- Processus de réalisation :

Ce sont les processus qui contribuent directement à la satisfaction des clients, ce sont les processus de réalisation des produits ou services

A SGS les processus de réalisation sont :

- Processus Interface client.
- Contrôle qualité.
- Recherche et développement

3- Processus supports :

Ce sont les processus nécessaire au fonctionnement de l'organisme mais dont les résultats ne sont pas directement ressentis par les clients

A SGS les processus supports sont :

- Gestion documentaire et veille réglementaire.
- Achat.
- Gestion du personnel.
- Gestion du matériel.

La cartographie des processus a été refaite en simplifiant sa présentation et en mettant en évidence deux points cités dans l'ISO 9001 ; l'écoute client et la satisfaction du client.

Les figures 9 et 10 représentent la cartographie des processus avant et après révision du Manuel Qualité.

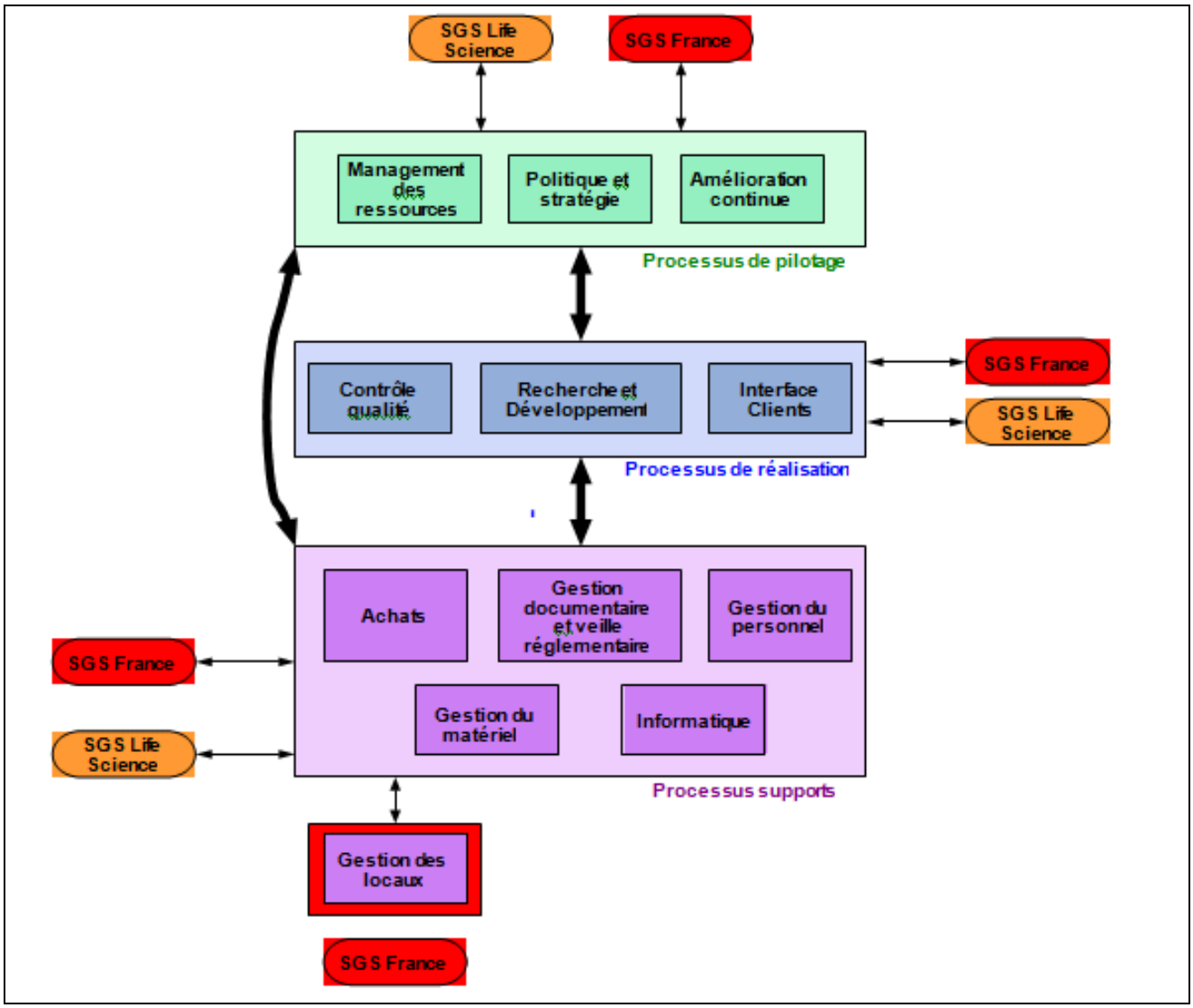

Figure 9 : Cartographie des processus (avant révision du Manuel Qualité)

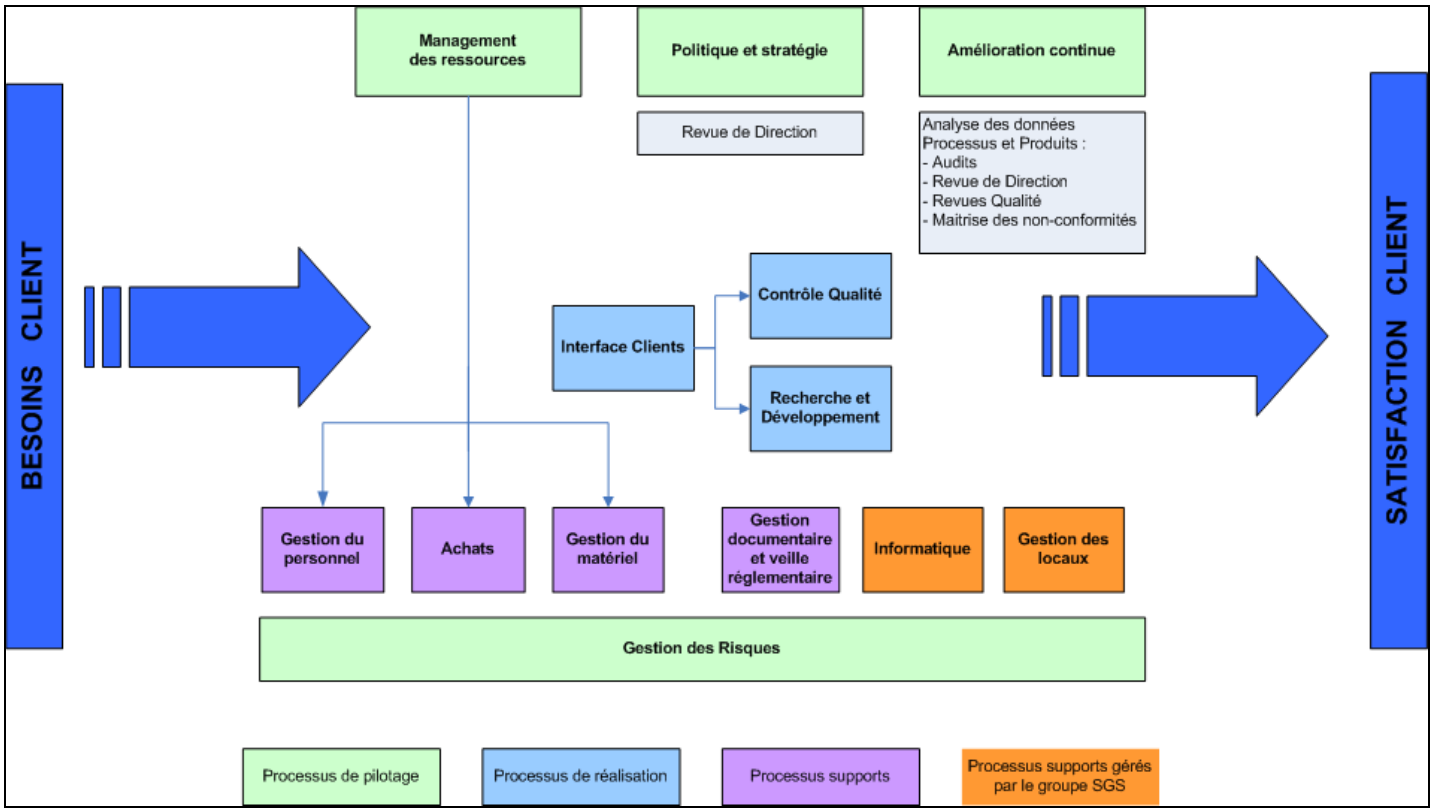

Figure 10 : Cartographie des processus (après révision du Manuel Qualité)

L'organigramme de l'entreprise a été remis à jour, certaines modifications ont également été apportées au manuel qualité notamment concernant l'organisation du système de management de la qualité, un chapitre concernant la mise en place des revues du Système de Management de la Qualité et le suivi mensuel des indicateurs de performances a été ajouté.

Le Manuel Qualité de SGS Life Science Services comporte :

- La présentation de SGS Life Science Services,
- L'historique de l'entreprise,
- Son domaine d'activité, les produits et les services qu'elle réalise et les segments de marché sur lesquels elle veut se situer,
- Les responsabilités de la direction ; c'est tout d'abord la lettre d'engagement de la direction au plus haut niveau. Ensuite, c'est l'explicitation du choix de la politique qualité, et puis la définition des objectifs qualité et des indicateurs qu'il est nécessaire de mettre en œuvre pour suivre la réalisation de ces objectifs. Il est également de la responsabilité de la direction de réaliser des revues de direction afin d'évaluer l'efficacité du système qualité.
- La description du système de management de la qualité incluant la définition de tous les processus et leurs interactions.

3.4. La revue de direction :

Le schéma ci-après (figure 11) permet de visualiser la revue de direction du système de management de la qualité (SMQ dans le schéma) telle qu'elle est décrite dans l'ICH Q10, et la place qu'elle tient dans le cycle d'amélioration continue de type « Roue de Deming ».

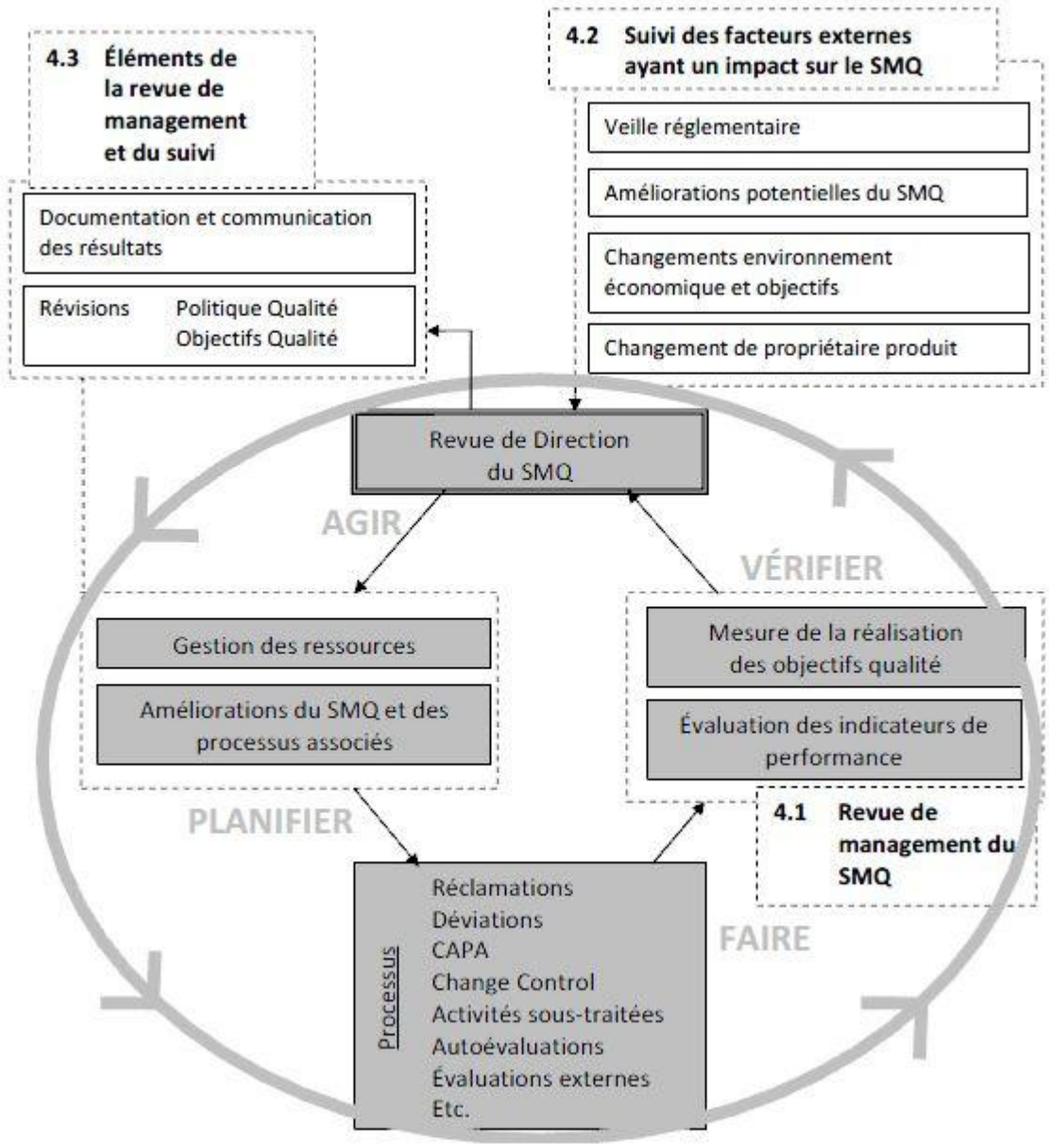

Figure 11 : Schéma illustrant la revue de direction décrite dans l'ICH Q10 [29]

La direction de SGS organise au moins une fois par an, une revue de direction afin de s'assurer que le système de management de la Qualité mis en place reste constamment approprié et efficace, la préparation et la présentation de la revue de direction sont confiées au service Qualité de SGS.

Cette revue a pour objectif :

- D'établir un bilan du système qualité au sein de SGS,
    - Examen de la revue des audits internes,
    - Bilan des fiches d'anomalies, de dérogations, de changements,
    - Etat du système documentaire,
    - Evolution des indicateurs Qualité,
- D'estimer les ressources mises en œuvre : ressources en personnel, équipement et matériel,
- D'évaluer la satisfaction des clients, au travers de la revue des audits clients,
- Le bilan des réclamations clients et éventuellement des enquêtes de satisfaction,
- D'évaluer le fonctionnement des processus et éventuellement mettre en œuvre des actions d'amélioration,
- D'établir un bilan des achats : bilan des fiches d'incidents fournisseurs, évaluation des fournisseurs et des audits fournisseurs,
- D'établir un bilan des actions préventives et actions correctives,
- De réévaluer le plan d'actions et les objectifs de la revue de direction de l'année précédente et de définir les objectifs Qualité pour l'année à venir,
- De planifier une mise en œuvre des mesures à engager visant à l'amélioration du fonctionnement du système.

Des réunions avec chaque pilote de processus ont été réalisés afin de discuter des indicateurs d'efficacité du processus concerné et de comparer les résultats obtenus pendant l'année en cours par rapport aux résultats de l'année précédente.

Dans le cas où les indicateurs de performance de l'année en cours étaient moins bons que ceux de l'année précédente, des actions correctives et/ou des axes d'amélioration ont été proposés lors de ces réunions.

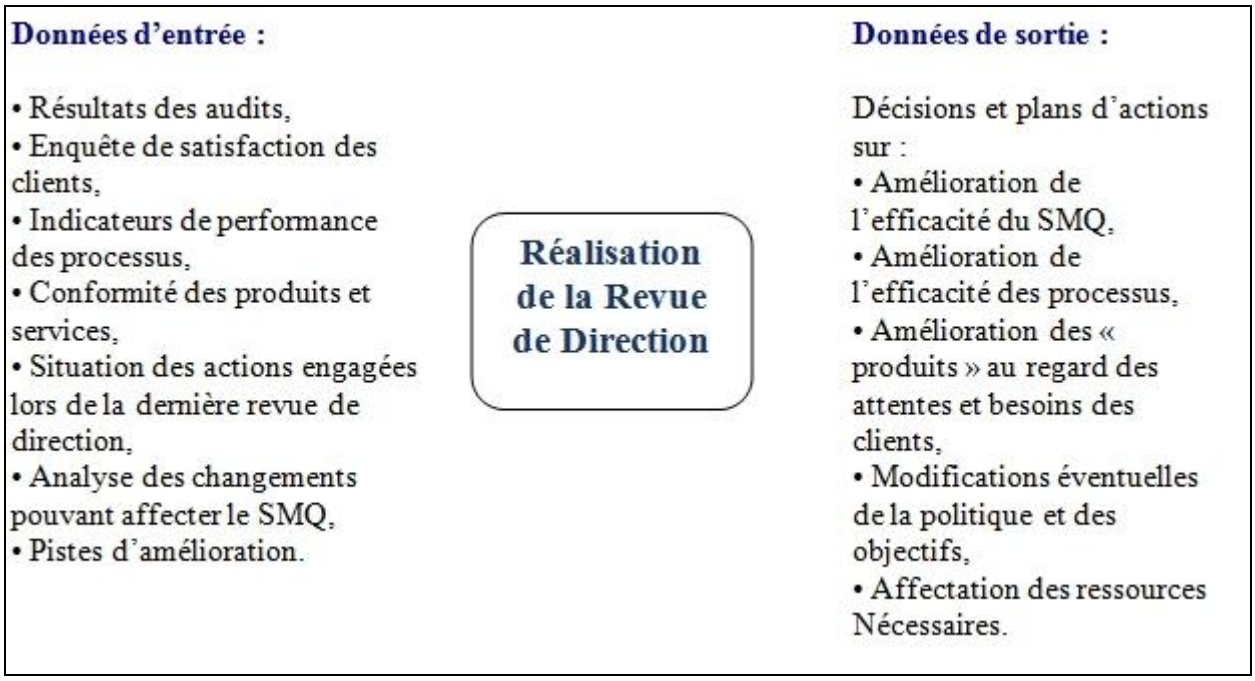

Figure 12 : Réalisation de la revue de direction

La revue de direction (figure 12) a été présenté à tous le personnel cadre de l'entreprise, les points suivants ont été abordé :

- Relecture de plan d'action définit lors de la précédente revue de direction.
- Rappel de la politique qualité.
- Examen du fonctionnement des processus alimenté par les indicateurs de performance de chaque processus.
- Points sur les audits client et les audits qualité
- Bilan des actions à planifier.
- Recommandation d'amélioration.
- Bilan des actions à mettre en place et définition des objectifs à atteindre.
- Efficacité du système de management de la qualité.

3.5. La gestion des activités sous-traitées et des achats :

Selon l'ICH Q10 2.7, le système de qualité pharmaceutique s'étend au contrôle et à la revue de toute activité externalisée ainsi qu'à la qualité des matières achetées.

L'entreprise doit s'assurer de la mise en place de procédés assurant le contrôle des activités externalisés et la qualité des matières achetées. Ces procédés doivent incorporer la gestion des risques Qualité et inclure :

- L'évaluation de la pertinence et de la compétence du sous-traitant ou du fournisseur, avant d'externaliser les opérations ou de choisir le fournisseur. Ceci peut se faire par l'intermédiaire d'audits, d'évaluation du matériel, de qualification.
- La définition des responsabilités et du procédé de communication. Pour des activités externalisées, cela devrait être inclus dans un accord écrit entre le donneur de contrat et l'accepteur de contrat.
- Le contrôle et la revue de performance de la qualité des prestations du sous-traitant, ainsi que la qualité des matières pour le fournisseur ; L'identification et la mise en œuvre les actions d'améliorations nécessaires
- Le contrôle des matières premières (ingrédients et matériels) entrantes pour s'assurer qu'elles proviennent de fournisseurs approuvé

A SGS, le système de gestion des fournisseurs est bien formalisé, il est nécessaire de le mettre en application. L'évaluation des fournisseurs de SGS devrait être réalisée une fois par an.

Dans un premier temps, le service « Gestion des Achats » fournit la liste des fournisseurs de SGS. Puis un tri est réalisé sur cette liste selon la nature des produits fournis, les fournisseurs de produits n'ayant aucun impact sur la qualité des services que SGS fournit à ses clients ne sont pas évalués, ils sont jugé non critique (fournisseurs de fourniture de bureau ...etc)
Le nombre d'incidents fournisseurs est recensé et enregistré.

L’évaluation des fournisseurs repose sur l’évaluation du risque lié à collaborer avec le fournisseur. Trois types de risque sont recensés par le service Qualité : [30]

Risque analytique (RA) :

Risque que l'utilisation du bien ou service fait courir à SGS sur le plan de la qualité de sa prestation. Ce risque doit être apprécié sous l'angle du service que SGS rend à ses clients, c'est à dire en terme général de prestation, et non sous le seul aspect de rendu de résultat. Par exemple, la pollution d'un réactif peut engendrer des résultats faux.

Risque de dépassement de délai d'approvisionnement (RD) :

Ce risque concerne la tenue des délais d'approvisionnement, en termes de fourniture de produits ou de réalisation de sous-traitance.

Risque lié à la qualité du service rendu (RQS) :

La qualité du service rendu par le fournisseur (avant, pendant et après l'exécution de la prestation) peut avoir une influence sur la qualité du service que SGS rend à ses clients. Par exemple, la qualité du service après-vente est primordiale lors de l'achat d'un appareil ou d’un équipement pour le laboratoire.

Les risques ont été appréciés en effectuant les regroupements suivants :

RA	Conception / Etudes Approvisionnement / Achats Contrôle du produit ou service Contrôles et essais en cours et finals
RD	Production Expédition / Livraison
RQS	Mise en route Montage / Installation Après-vente / Maintenance

L'évaluation des fournisseurs est réalisée sur la base de cette formule de calcul :

$$\frac{\text{Nombre d'incidents survenu au cours de l'année (n - 1)}}{\text{Nombre de commandes au cours année (n – 1)}} \times 100$$

A chaque fournisseur est attribué un risque selon le barème de cotation détaillé au tableau 9 :

Pourcentage d'incidents fournisseurs	**>1%**	**+ 1 point**	**Au niveau du risque où à été enregistré le(s) incident(s) RA, RD, ou RQS**
	>2%	**+ 2 points**	
	>5%	**+ 3 points**	
	>10%	**Risque 10**	

Tableau 9 : Barème de cotation du risque attribué aux fournisseurs

Un fichier récapitulatif Excel « suivi des fournisseurs » a été crée et enregistré sur le réseau de SGS, ce fichier contient la liste de tous les fournisseurs et les risques (RA, RD, RQS) attribués à chacun.

Néanmoins afin de mieux évaluer les fournisseurs, des audits fournisseurs devront être réalisées afin de vérifier si ces derniers disposent d'un système qualité bien formalisé, de vérifier également l'existence d'une certification reconnue de leur système qualité (certification AFAQ, ou toute autre reconnaissance officielle par tierce partie dûment justifiée.)

3.6. Amélioration continue de la performance des procédés et de la qualité des produits :

3.6.1. Les indicateurs de performance :

Selon l'ICH Q10 4.1. La direction doit assurer l'évaluation des indicateurs de performance qui sont utilisés pour surveiller l'efficacité des processus dans le système de qualité pharmaceutique, comme :

- Réclamations, déviation, CAPA et processus de gestion de changement.
- Retour d'information des activités externalisées.
- Les évaluations externes telles que les inspections et les audits des clients.

Les indicateurs de performance permettent la mesure d'un objectif par une quantification (soit en termes de pourcentage, soit en délai, soit en ratios) permettant d'apprécier la qualité d'un service afin de conclure sur la performance des procèdes et la qualité des produits.

L'Assurance Qualité globale de SGS a définit les indicateurs de performance que chaque filiale du groupe devait suivre et communiquer à la maison mère une fois par mois. Un fichier Excel pour la saisie des indicateurs de performance est disponible sur le réseau, une fois par mois ce fichier est complété et les indicateurs de performance sont enregistrés sur l'intranet de SGS afin que l'assurance qualité globale puisse en disposer.

Les indicateurs de performance devaient également être présentés en réunion cadre (réunion mensuelle de tous les cadres de l'entreprise).

3.6.2. Les revues du Système de Management de la Qualité :

Selon l'ICH Q10 4.1, la gestion du système qualité pharmaceutique doit être un procédé formalisé, il faut mettre en œuvre une revue du système qualité pharmaceutique à l'image de la revue de direction.

La revue doit inclure :

- Les objectifs du système qualité pharmaceutique.
- L'évaluation des indicateurs de performance qui peuvent être utilisés pour contrôler l'efficacité du système de management de la qualité.
- Réclamation, déviation, CAPA, le système de gestion des changements.
- L'autoévaluation incluant les audits internes.
- Evaluation externe comme inspections réglementaires et audits clients.

A SGS, les revues de Système de Management de la Qualité (figure 13) ont été intégrées au système management de la Qualité, ces revues ont été réalisées à une fréquence d'une revue pour chaque département une fois par mois afin de discuter des piliers qualité qui sont les suivants:

- Satisfaction client : Réclamations.
- Résultats non conformes (OOS).
- CAPA.
- Anomalies.
- Change control.
- Autres : veille réglementaire, dérogations, audits, programme de validation, documentation.

Au cours de ces revues, les actions à mettre en place sont planifiées afin de clôturer les fiches qualité (OOS, CAPA, Anomalies, Change control, Réclamations clients) et une personne est désignée afin d'assurer le suivi de la réalisation de chaque action.

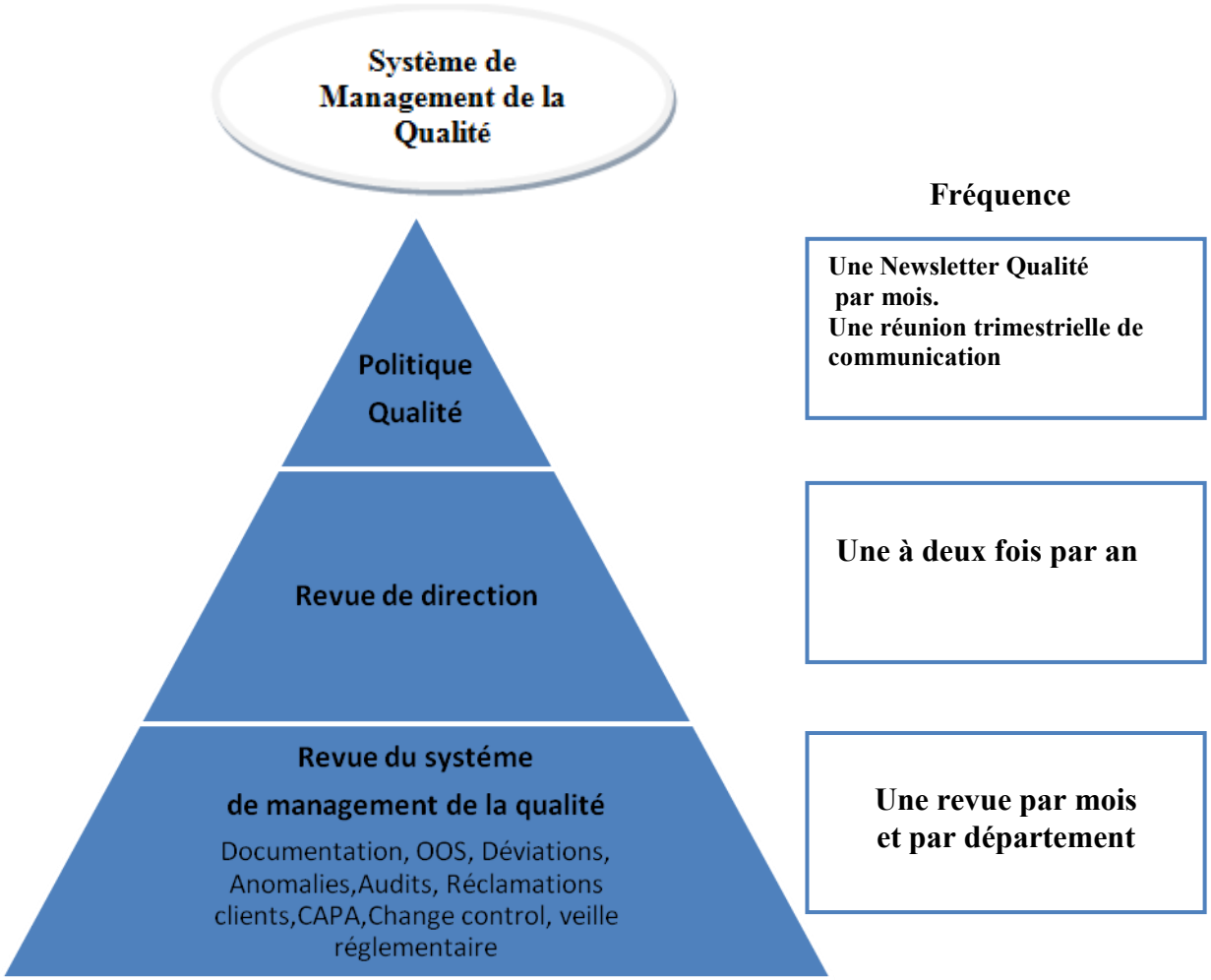

Figure 13 : Système de management de la qualité à SGS

CHAPITRE VI
CONCLUSION

CONCLUSION :

Pour les produits de santé (principes actifs, médicaments, dispositifs médicaux, produits d'hygiène et cosmétiques), il existe un grand nombre de référentiels réglementaires ou normatifs décrivant les systèmes qualité à mettre en place. Bien que proches, ces systèmes se révèlent parfois différents sur des points essentiels et dans la majorité des cas insuffisamment « robustes ».

Le guide ICH Q10 est le dernier document dont l'objectif est de définir les exigences d'un système qualité pour les opérations « pharmaceutiques ». Il se distingue dans le sens où l'étendue de l'harmonisation visée dépasse largement les référentiels pharmaceutiques habituels en prenant en compte les approches ISO de la qualité. Il présente comment positionner son système qualité avant et après l'autorisation de mise sur le marché du produit, comment intégrer les exigences des BPF et établir des ponts ICH Q8 (Développement pharmaceutique) et ICH Q9 (Gestion des risques qualité), enfin comment développer davantage l'amélioration continue dans tout le cycle de vie d'un produit. [31]

L'alignement à l'ICH Q10 est avant tout, un changement de culture, il ne pourra se faire sans une évolution pour remettre la qualité au cœur des métiers. Cela impose que chaque département acquiert la connaissance des autres pour assurer un partage synergique. Il faut intégrer une approche multidisciplinaire fondée sur le partage et l'échange, responsabilisée vis-à-vis de la sécurité du patient. Ce changement est crucial pour la qualité des produits en développement ou déjà sur le marché du fait des évolutions réglementaires en cours et à venir.

Ce travail nous a permis de comprendre la relation entre les différents référentiels qualité tels que l'ICH Q10, les standards ISO et les GMP et de constater que l'ICH Q10 complète ces référentiels par l'ajout d'éléments spécifique tels que l'amélioration continue et les responsabilités de la direction.

Après avoir pris connaissances des recommandations de l'ICH Q10, elles ont été intégrées au système qualité déjà existant à SGS, en mettant en œuvre des actions telles que la mise en place des revues du système de management de la qualité, le suivi des indicateurs de performance, l'évaluation des fournisseurs /sous traitants...etc. en vue de favoriser l'amélioration continue, et de maintenir un système qualité stable et performant.

Néanmoins certaines actions sont encore à envisager afin de coller parfaitement à ce nouveau guide, une étude concernant la gestion du risque qualité devra être réalisée, des enquêtes de satisfactions clients sont à planifier et des audits des fournisseurs sont à programmer.

Comme toute ligne directrice, l'ICH Q10 n'est pas obligatoire. Cependant comme les leaders de l'industrie vont plus loin dans la définition du concept qualité, les petits et les grands fabricants constateront que les recommandations de l'ICHQ 10 vont être considère comme les meilleures pratiques standards pour toutes les régions ICH à savoir FDA, la commission européenne, l'EMEA. [32]

VII-BIBIOGRAPHIE:

[1] Meunier C, « *Système qualité pharmaceutique : tout savoir sur l'ICH Q10* », BIOTECH FINANCES, 2011, N° 526, Editions européennes de l'innovation, p 6.

[2] Site officiel de l'ANSM (Agence Nationale de sécurité du Médicament et des produits de santé, anciennement appelé AFSSPAS), www.ansm.sante.fr, page consultée le 08 mars 2012.

[3] OMS, « *L'harmonisation mondiale et l'ICH* », WHO Drug Information, 2000, Vol. 14, No 3.

[4] Site officiel de l'ICH, www.ich.org , page consultée le 05 Avril 2012.

[5] Roché Y, « *Aspects théoriques des nouveaux concepts de gestion de la qualité ICH Q8, ICH Q9 et ICH Q10 : vers un référentiel universel* » Mars 2011, Paris, France.

[6] ICH Q Expert Working Group, Quality Risk Management ICH Q9 Executive summary for competent authorities and industry, In ICH Q9 Briefing Pack I, juillet 2006

[7] La ligne directrice ICH Q8 « *Développement Pharmaceutique* », Août 2009.

[8] FRANCE G, «*Introduction to Q10 Pharmaceutical Quality System*», 2010, ICH-GCG Asean Training Workshop on ICH Guidelines Q8, Q9 et Q10 (New Paradigm), 26-28 Juillet 2010, Kuala Lampur, Malaysia.

[9] ICH, "*Final Concept Paper Q10: Pharmaceutical Quality System"*, September 2005.

[10] A3P (Association pour les produits propres et stériles), « *ICH Q10, système qualité pharmaceutique* », 21 ème congrès international A3P, 14 ,15 et 16 Octobre 2008, Biarritz, France

[11] La ligne directrice ICH Q10, « *Pharmaceutical Quality System* », Juin 2008.

[12] Crusilleau M, Dragomir R et Halais B, « *Petite histoire de la qualité* », Paris, Édition de l'industrie, 1998, p50.

[13] Site officiel de l'ISO, www.iso.org, page consultée le 12 avril 2012

[14] Mathieu S, « *Comprendre les normes ISO 9000 version 2000* », Saint-Denis La Plaine, édition AFNOR, 2002, p9.

[15] BRILMAN J, « *Les meilleures pratiques de management : au cœur de la performance* » Paris, Édition d'Organisation, 2000, p203.

[16] Le secrétariat de l'ISO « *Choisir et appliquer, les normes de la famille ISO 9000* », 2009, p 1,3.

[17] Norme internationale ISO 9001, Version 2008. « *Système de management de la qualité-exigences* »

[18] TODOROV B, « *ISO 9000, Une force de management* », Québec, édition Gaëtan Morin, 1997, p 22 à 24.

[19] André CHARDONNET, Dominique THIBAUDON « *Le guide du PDCA de DEMING, progrès continue et management* », Paris, éditions d'organisation, 2003, p 62.

[20] AFSSAPS, Bonnes Pratiques de Fabrication, bulletin officiel N° 2011 /8 *bis.*

[21] Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques. OMS, Série de rapports techniques, N° 823, annexe 1, Genève, 1992.

[22] Décision du 13 janvier 2011 relative aux bonnes pratiques de fabrication, JORF N°0055 du 6 mars 2011 page 4267 texte N°14.

[23] Wilkinson N, Astra-Zeneca, "*ICH Q10 - Delivering a modern Effective pharmaceutical Quality System*" QP Symposium, April 2008, London, England.

[24] OMS, *"L'harmonisation international",* WHO Drug Information, Vol. 22, No 3, 2008, page 179.

[25] Commission Européenne, Chapter 1 of the GMP laying down the guidelines for Quality Management System, www.ec.europa.eu (page consultée le 16 Juin 2012)

[26] Commission Européenne, Chapter 2 of the GMP laying down the guidelines for Personnel, www.ec.europa.eu (page consultée le 16 juin 2012)

[27] Document internet : Le Manuel Qualité, hygiène, sécurité et environnement de SGS, 2011.

[28] FROMAN B, « *Le Manuel Qualité : outil stratégique d'une démarche qualité* », 2eme édition, Paris, AFNOR, 1995

[29] Musset Adrien, thèse d'exercice : ICH Q10 « Système Qualité dans l'industrie pharmaceutique, Origines, contexte, et préparation à son application chez un fabricant sous-traitant » p 29, 2010, ANGER.

[30] Document interne : Procédure d'évaluation des fournisseurs/sous-traitants, 2011.

[31] http://www.cefira.com, page consulté le 15 septembre 2008.

[32] Jacques Marinas "*ICH Q10 Quality System (QS), State of Play*" Seminar PIC/S The pharmaceutical Inspection Convention and pharmaceutical Inspection co-operation Scheme. Dusselorf, Mai 2006.

N° d'identification :

TITRE

Relations de l'ICH Q10 « Système Qualité Pharmaceutique » avec les standards ISO, les GMP et son application chez SGS Life Science Services.

Thèse soutenue le 17 Décembre 2012

Par SENNOUN Razika

RESUME :

Sur le modèle des normes ISO, l'industrie pharmaceutique a souhaité à son tour renforcer ses exigences en termes de Système de Management de la Qualité. L'ICHQ10 « Système Qualité Pharmaceutique » guide aujourd'hui les industriels dans la mise en place d'un système qualité basé sur une approche plus scientifique incluant la gestion du risque à tous les stades de la vie du produit. La présente thèse présente la relation de l'ICH Q10 avec les standards ISO et les GMP, elle démontre que l'ICH Q10 intègre de nouveaux concepts qui faisaient défaut ou insuffisamment développés dans les systèmes existants (GMP et ISO) : Besoin du patient, politique et objectifs qualité, revue de direction, communication, amélioration continue, surveillance de la qualité du produit des procèdes et du système.

La mise en œuvre des recommandations de l'ICH Q10 sera détaillée au travers une étude de mise en place de l'ICHQ10 à SGS Life Sciences Services.

MOTS CLES :
ICH Q10 – Système Qualité Pharmaceutique – Standards ISO - GMP- Amélioration continue Responsabilités de la direction.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mr Igor CLAROT	Groupe d'Etude des Vecteurs Supramoléculaires du Médicament UMR 7565 université de Lorraine - CNRS SRSMC	**Expérimentale** ☐ **Bibliographique** ☐ **Thème** 6

Thèmes **1 – Sciences fondamentales** **2 – Hygiène/Environnement**
3 – Médicament **4 – Alimentation – Nutrition**
5 - Biologie **6 – Pratique professionnelle**

FACULTE DE PHARMACIE UNIVERSITE DE LORRAINE

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 17 Décembre 2012

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par : SENNOUN Razika

Sujet : Relations de l'ICH Q10 « Système Qualité Pharmaceutique » avec les standards ISO, les GMP et son application chez SGS Life Science Services.

Jury :

Président du jury: Mme Francine PAULUS, Doyen de la faculté de pharmacie de l'université de Lorraine.
Directeur de thèse : Mr Igor CLAROT, Maitre de conférences en chimie analytique.

Juges :

Mme Chloé STECKMEYER, Pharmacien hospitalier à l'hôpital de Remiremont.
Mme Charlie REMY, Directrice Qualité à SGS Life Science Services.

Vu,

Nancy, le 29/10/12

Le Président du Jury Directeur de Thèse

ICLAROT

Vu et approuvé,

Nancy, le 30.10.2012

Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,

Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 9.11.2012

Le Président de l'Université de Lorraine,

Université de Lorraine Le Président

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 5096