

UNIVERSITÉ DE NANTES
FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE 2009

N°19

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Céline FOUREL

Présentée et soutenue publiquement le 14 Mai 2009

**MISE EN PLACE D'UN NOUVEAU GUIDE DE MANAGEMENT DE
LA QUALITE PHARMACEUTIQUE, L'ICH Q10,
AU LABORATOIRE FRANÇAIS DU FRACTIONNEMENT ET DES
BIOTECHNOLOGIES**

Président : Mr Christian MERLE, Professeur de Pharmacie Galénique

Membres du Jury :

Mme Hélène GAUTIER, Maître de conférences de Pharmacie Galénique

Mme Annabelle KETELERS, Chef du service Système de Management de la Qualité, LFB

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS.....	4
LISTE DES FIGURES.....	5
INTRODUCTION.....	6
PARTIE I:THE INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION -ICH.....	8
1. INTRODUCTION	9
2. HISTORIQUE.....	10
2.1. <i>Le besoin d'harmonisation</i>	10
2.2. <i>L'initiation de l'harmonisation</i>	11
2.3. <i>ICH Terms of Reference</i>	12
3. LES MEMBRES DE L'ICH.....	13
3.1. <i>Les membres fondateurs</i>	13
3.2. <i>Les membres observateurs de l'ICH</i>	16
3.3. <i>The International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations</i>	17
4. LA STRUCTURE DE L'ICH.....	18
4.1. <i>ICH Steering Committee</i>	18
4.2. <i>ICH Coordinators</i>	18
4.3. <i>ICH Secretariat</i>	19
5. LES GUIDELINES DE L'ICH.....	20
6. LE PROCESSUS D'HARMONISATION	21
6.1. <i>Etape 1 : La construction du consensus</i>	23
6.2. <i>Etape 2 : Confirmation du consensus par les six parties</i>	25
6.3. <i>Etape 3 : Consultation et Discussion Réglementaire</i>	25
6.4. <i>Etape 4 : Adoption d'un guideline harmonisé</i>	26
6.5. <i>Etape 5 : Mise en Œuvre</i>	27
PARTIE II :LE SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE (PQS) SELON L'ICH Q10.....	28
1. INTRODUCTION	29
3. PRESENTATION GENERALE DE LA LIGNE DIRECTRICE Q10 DE L'ICH	32
3.1. <i>Chapitre 1 : The Pharmaceutical Quality System (PQS)</i>	32
3.1.1. <i>L'introduction</i>	32
3.1.2. <i>Le champ d'application</i>	33
3.1.3. <i>Les relations de l'ICH Q10 avec les GMP, les standards ISO et l'ICH Q7</i>	33
3.1.4. <i>Les relations de l'ICH Q10 avec les autorités réglementaires</i>	34
3.1.5. <i>Les objectifs de l'ICH Q10</i>	34
3.1.6. <i>Les facilitateurs, nommés « Enablers »</i>	34
3.2. <i>Chapitre 2 : La responsabilité du Management « Management Responsibility »</i>	35
3.3. <i>Chapitre 3 : L'amélioration continue de la performance des procédés et de la Qualité des produits « Continual improvement of process performance and product Quality »</i>	35
3.4. <i>Chapitre 4 : L'amélioration continue du PQS</i>	36
3.5. <i>Le glossaire</i>	36
3.6. <i>L'annexe 1</i>	36
3.7. <i>L'annexe 2</i>	36
4. LES PROCHAINES ETAPES ET ACTUALITES DU GUIDE	38
5. LES REFERENTIELS ET SYSTEMES QUALITE AYANT SERVI DE BASE A L'ELABORATION DE L'ICH Q10	39
5.1. <i>Les niveaux d'exigences réglementaires</i>	39
5.2. <i>Les Normes ISO</i>	40
5.2.1. <i>La norme ISO 9000</i>	40
5.2.3. <i>La Norme ISO 13485</i>	41
5.3. <i>Les guidelines ICH</i>	42
5.3.1. <i>ICH Q7</i>	42
5.3.2. <i>ICH Q8 « Pharmaceutical development »</i>	42
5.3.3. <i>ICH Q9 « Quality Risk Management »</i>	42
5.4. <i>Les GMP « Good Manufacturing Practice » : Les Bonnes Pratiques de Fabrication</i>	43
5.5. <i>Le Guide FDA</i>	43
5.6. <i>Illustrations de la corrélation entre les système qualité existants et l'ICH Q10</i>	45

PARTIE III :LES POINTS CLES DE L'ICH Q10 A DEVELOPPER... RESULTATS ET BENEFICES ATTENDUS..... 47

1. LES POINTS CLES DE L'ICH Q10	48
1.1. <i>La responsabilité, ou l'engagement de la direction</i>	48
1.2. <i>La politique qualité</i>	49
1.3.1. Selon l'ICH Q10 2.3.....	50
1.3.2. D'un point de vue pratique.....	50
1.4. <i>La revue de Direction</i>	51
1.4.1. Selon l'ICH Q10 5.6.....	51
1.4.2. D'un point de vue pratique.....	51
1.5. <i>Le Manuel Qualité</i>	52
1.5.1. Selon l'ICH Q10 1.8.....	52
1.5.2. D'un point de vue pratique.....	52
1.6. <i>La surveillance des activités sous-traitées et des achats</i>	53
1.7. <i>La gestion des changements de propriété du produit</i>	53
1.8. <i>Amélioration continue de la performance des procédés et de la qualité des produits (ICH Q10 3)</i> 54	
1.8.1. La performance des procédés et la maîtrise de la qualité des produits	56
1.8.2. Les CAPA « <i>Corrective Actions and Preventive Actions</i> »	57
1.8.3. La maîtrise des changements.....	59
1.8.4. Revues relatives à la qualité produit et à la performance des procédés	61
1.9. <i>Amélioration continue du Système Qualité Pharmaceutique</i>	67
1.9.1. La gestion des revues du système qualité pharmaceutique	67
1.9.2. Le contrôle des facteurs internes et externes pouvant impacter le système qualité pharmaceutique.....	67
1.9.3. Les résultats de la revue et du contrôle du système qualité pharmaceutique.....	68
2. RESULTATS ET BENEFICES ATTENDUS	69

PARTIE IV :MIGRATION DU SYSTEME EN PLACE VERS LA VISION ICH Q10 :EXEMPLE DU LABORATOIRE FRANÇAIS DU FRACTIONNEMENT ET DES BIOTECHNOLOGIES-LFB- 71

1. INTRODUCTION	72
2. LE LABORATOIRE FRANÇAIS DU FRACTIONNEMENT ET DES BIOTECHNOLOGIES	73
2.1. <i>Généralités</i>	73
2.2. <i>Les Clients</i>	74
2.3. <i>Le LFB en quelques chiffres</i>	74
2.4. <i>Les activités</i>	74
2.4.1. Les médicaments dérivés du plasma.....	74
2.4.2. Les activités internationales du LFB	75
2.4.3. La recherche et le développement	76
3. LE SYSTEME DE MANAGEMENT DE LA QUALITE EN PLACE AU LFB	77
3.1. <i>La norme ISO 9001:2000 et l'approche processus</i>	77
3.2. <i>La mise en œuvre d'une démarche qualité selon le référentiel ISO 9001:2000</i>	78
3.2.1. Une vision globale de la démarche qualité.....	78
3.2.2. Détail des points essentiels de mise en œuvre de la démarche qualité.....	81
5. ANALYSE DE LA SITUATION DU LFB PAR RAPPORT A L'ICH Q10	97
5.1. <i>Les processus du LFB impactés par l'ICH Q10</i>	98
5.2. <i>La responsabilité ou l'engagement de la direction</i>	99
5.3. <i>La politique qualité</i>	100
5.4. <i>Les objectifs qualité</i>	101
5.5. <i>La revue de direction</i>	102
5.6. <i>Le Manuel de Management de la Qualité</i>	103
5.7. <i>La gestion des activités sous-traitées et des achats</i>	104
5.8. <i>Amélioration continue de la performance des procédés et de la qualité des produits</i>	105
5.8.1. La performance des procédés et la maîtrise de la qualité du produit.....	105
5.8.2. Les CAPA	106
5.8.3. La maîtrise des changements.....	107
5.8.4. La revue de la performance des procédés et de la qualité du produit	108
5.9. <i>Amélioration continue du système qualité</i>	109
6. CONCLUSION	110

CONCLUSION..... 111

BIBLIOGRAPHIE 112

LISTE DES ABREVIATIONS

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CAPA : *Corrective Actions and Preventive Actions*

CBER : *Center for Biological Evaluation and Research*

CDER : *Center for Drug Evaluation and Research*

CHMP : *Committee for Medicinal Products for Human Use*

DM : Dispositifs médicaux

EFPIA : *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*

EFTA : *European Free Trade Association*

EMA : *European Medicines Agency*

EWG : *Expert Working Group*

FDA : *Food and Drug Administration*

GCG : *Global Cooperation Group*

GMP : *Good Manufacturing Practice*

ICH : *International Conference on Harmonisation*

IFPMA : *International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations*

ISO : Organisation Internationale de Normalisation

JPMA : *Japan Pharmaceutical Manufacturers Association*

MedDRA : *Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology*

MHLW : *Ministry of Health, Labour and Welfare*

NIHS : *National Institute of Health Sciences*

OMS : Organisation Mondiale de la santé

PhRMA : *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America*

PMDA : *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* anciennement connu sous le nom

PMA Pharmaceutical Manufacturers Association

PQS : *Pharmaceutical Quality System*

QRM : *Quality Risk Management*

RAQP : *Revue Annuelle Qualité Produit*

SC : *Steering Committee*

UE : Union Européenne

WHO : *World Health Organisation*

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Processus d'harmonisation suivi par l'ICH.....	22
Figure 2 : Composition générale d'un Expert Working Group (EWG).....	23
Figure 3 : Composition de l'EWG pour l'ICH Q10	24
Figure 4 : Intégration des différents concepts Qualité	31
Figure 5 : Diagramme du modèle ICH Q10	37
Figure 6 : Corrélation du système qualité à tous les autres systèmes impliqués dans la fabrication.....	44
Figure 7 : Relation entre ICH Q10, Normes ISO et les GMP	45
Figure 8 : Lien entre ICH Q8, ICH Q9 et ICH Q10	46
Figure 9 : La roue de Deming.....	54
Figure 10 : Schéma général d'élaboration d'un système de mesure.....	64
Figure 11 :Le groupe LFB en 2009	73
Figure 12 : Extrait des réalisations du projet SMQ	79
Figure 13 : Les objectifs 2009 du SMQ.....	80
Figure 14 : Les ressources du SMQ.....	81
Figure 15 : Principes d'un processus.....	83
Figure 16 : La cartographie des processus	85
Figure 17 : Vue d'ensemble de PROGRAM QUALI.....	87
Figure 18 : Les éléments nécessaires au pilotage des processus	91
Figure 19 : Les processus du LFB impactés par l'ICH Q10.....	98

INTRODUCTION

La Qualité peut sans nul doute être associée aux premières préoccupations de l'homme, puisqu'elle traduit fondamentalement la recherche pour chaque chose de « l'adaptation à l'usage prévu ».

Déjà au XVII^{ème} siècle, Jean-Baptiste Colbert (1619-1683) prône l'idée de l'internationalisation des marchés et déclara le 3 août 1664 : « *Si nos fabriques imposent, à force de soin, la qualité supérieure de nos produits, les étrangers trouveront avantage à se fournir et leur argent affluera dans le royaume* » [1].

L'histoire moderne de la Qualité est indissociable du développement des organisations qui couvrent les domaines primaire (les produits de la terre et de la mer), secondaire (les produits manufacturés) et tertiaire (les sociétés de service). Le secteur secondaire, et en particulier le secteur automobile, a pesé lourd en raison des évolutions techniques et technologiques, de ses contraintes, de ses procédures et de ses processus.

L'évolution du concept de la Qualité, depuis sa naissance jusqu'à nos jours, se décline en quatre étapes :

- **L'inspection** : C'est à la fin du XIX^{ème} siècle que TAYLOR met au point l'organisation scientifique du travail. On entre dans l'ère de la production de masse. Les industriels prennent conscience de la nécessité de contrôler les produits finis pour garantir une certaine Qualité. On entre dans l'âge du tri, où chaque pièce est contrôlée et jetée au rebut si défectueuse, ce qui coûtait extrêmement cher à l'entreprise.

- **Le contrôle qualité** : Entre les années 30 et 50 en ce qui concerne la Qualité, c'est l'époque du Contrôle. Le Dr Walter SHEWART (1891-1967) est incontestablement le fondateur du mouvement mondial du contrôle de la Qualité. Il élabore le concept de contrôle statistique, applicable à la production de série, et, plus généralement à tout processus répétitif.

DEMING et JURAN ont contribué à développer la qualité au Japon en y introduisant les statistiques comme moyen de contrôle sur les produits finis et sur les processus.

- **L'assurance qualité** porte sur l'entreprise. Elle vise à donner confiance au client sur le processus complet d'élaboration du produit, en fonction des objectifs internes ou externes. JURAN travaille avec l'équipe de SHEWART, et enseigne que la qualité est une responsabilité qui incombe à la direction, et qu'elle doit être considérée comme une discipline de gestion analogue aux Finances.

- **Le management de la qualité** : Ce n'est pas seulement la confiance dans le produit, mais il s'agit d'une satisfaction totale. Le management de la qualité porte sur la maîtrise de tous les processus. Avec le management de la qualité, nous sommes dans un contexte d'anticipation et d'amélioration continue.

Actuellement, on parle même de management total par la qualité ou de qualité totale, système qui vogue vers l'excellence, à savoir la performance et la pérennité de l'entreprise.

Ainsi, la qualité a traversé une longue période en subissant au fur et à mesure des évolutions. Les démarches méthodologiques qui la composent ont évolué du simple contrôle a posteriori de la qualité, au management de l'entreprise par la qualité. On peut ainsi dire que, de nos jours, la "qualité" n'est désormais plus le problème des seuls "services qualité" mais est devenue une des préoccupations majeures du management des entreprises.

Cette thèse présente l'ICH Q10, nouveau guide du management de la qualité pharmaceutique, ainsi que sa mise en place dans un laboratoire pharmaceutique : le Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB).

La première partie de ce travail présente l'organisation et les missions de l'ICH, *The International Conference on Harmonisation*. La deuxième partie est consacrée à une présentation générale de l'ICH Q10, ainsi qu'aux données de base ayant servi à sa construction. Les points essentiels de ce guide seront développés dans une troisième partie, illustrées par des exemples de moyens et de méthodes pour sa mise en place. Enfin, la quatrième partie, la partie pratique de ce travail, est consacrée à une étude, en vue de la mise en place de ce guide au Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB).

PARTIE I :

The International Conference on Harmonisation -ICH-

1. Introduction

La Conférence Internationale sur l'Harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments destinés aux humains (ICH, *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*) est un projet unique, regroupant les autorités réglementaires et les experts de l'industrie pharmaceutique de l'Europe, du Japon et des Etats-Unis. Il s'agit de discussions scientifiques et techniques sur les différentes procédures obligatoires, pour assurer la qualité, la sécurité, et l'efficacité des médicaments [2].

Dans un premier temps, l'ICH s'est focalisée sur les réglementations techniques relatives aux médicaments contenant de nouveaux principes actifs. La majorité de ces nouveaux principes actifs et médicaments sont développés en Europe de l'Ouest, 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.

Le but est d'établir des recommandations, de façon à avoir une meilleure harmonisation en termes d'interprétation, et de mise à disposition de Guidelines techniques et d'exigences pour l'enregistrement des médicaments. L'harmonisation permettra de diminuer, voire d'annuler, la multiplication des tests réalisés lors des étapes de recherche et développement de nouveaux médicaments.

L'objectif d'une telle harmonisation est double. L'harmonisation assurera, d'une part, une utilisation plus économique des ressources humaines, animales et matérielles. D'autre part, elle permettra de rattraper le retard au niveau du développement mondial et de la disponibilité de nouveaux médicaments. Ceci, toujours en assurant la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments.

2. Historique

2.1. Le besoin d'harmonisation

L'histoire de l'enregistrement des médicaments a suivi un modèle semblable dans plusieurs pays industrialisés. Ce dernier pourrait être décrit selon les étapes suivantes :

Initiation → Accélération → Rationalisation → Harmonisation

Au plan international, la prise de conscience de la nécessité de mettre en œuvre un système indépendant et fiable d'évaluation des médicaments avant leur mise sur le marché, ne s'est pas opérée au même moment selon les régions.

Aux Etats-Unis, dans les années 1930, une erreur tragique dans la composition d'un sirop pour enfant, fut à l'origine de la création de la FDA (*Food and Drug Administration*) et de la réglementation des médicaments, notamment par la création d'un système d'autorisation de mise sur le marché des médicaments [3].

En 1950, au Japon, les autorités réglementaires exigent l'enregistrement de tous les médicaments préalablement à leur vente [3].

Dans de nombreux pays de l'Europe, cette prise de conscience s'est faite suite à la tragédie du Thalidomide en 1960 [3]. Ceci révèle à l'époque que la nouvelle génération des « drogues » synthétiques, qui révolutionnaient la médecine, avaient certes le potentiel de guérir mais aussi celui de nuire.

Pour la plupart des pays, les années 1960 et 1970 ont vu une augmentation rapide des lois, règlements et Guidelines, pour annoncer et évaluer les données sur la sécurité, la qualité et l'efficacité des nouveaux médicaments.

A l'époque, l'industrie s'ouvrait à l'international et de ce fait cherchait de nouveaux marchés mondiaux. Cependant, l'enregistrement des médicaments est resté sous la responsabilité nationale.

Bien que les autorités réglementaires soient basées sur les mêmes obligations fondamentales d'évaluer la qualité, la sécurité, et l'efficacité des nouveaux médicaments, les exigences techniques diffèrent. L'industrie a ressenti le besoin de multiplier les procédures, consommatrices de temps et d'argent par la multiplication des essais, pour permettre la commercialisation des médicaments à l'international.

Ainsi, le besoin urgent de rationaliser et d'harmoniser les règlements s'est fait ressentir au vu de l'augmentation des coûts des services médicaux, de l'escalade du coût de la Recherche et Développement, et de la mise à disposition, aux patients dans le besoin, de nouveaux traitements efficaces.

2.2. L'initiation de l'harmonisation

L'harmonisation a été initiée par la voie de la Communauté Européenne dans les années 1980, dans l'objectif d'un marché unique des produits pharmaceutiques. Le succès réalisé en Europe a prouvé la faisabilité de l'harmonisation. Dans le même temps, des discussions entre l'Union Européenne, le Japon et les Etats-Unis se déroulaient pour établir une démarche d'harmonisation tripartite. Cependant, le plan d'action spécifique a véritablement pris forme lors de la conférence de la *WHO (World Health Organisation)* à Paris en 1989 [2].

Peu après, les autorités se sont rapprochées de l'*IFPMA (The International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations)* pour discuter de l'initiative d'une réglementation commune, pour une harmonisation internationale. Ainsi, l'ICH fut créée en avril 1990, lors d'une réunion organisée par l'*EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations)* à Bruxelles [2].

Les représentants des agences réglementaires et des industries pharmaceutiques se sont réunis dans un premier temps pour établir une conférence internationale, mais aussi pour discuter des implications plus large de l'ICH ainsi que des termes de référence « *Terms of reference* » de l'ICH.

2.3. ICH Terms of Reference

Ces principes, révisés en 1997, doivent rester à l'esprit des membres de l'organisation tout le long du processus d'harmonisation [2].

- Maintenir un forum pour un dialogue constructif entre les autorités réglementaires et l'industrie pharmaceutique, sur les différences réelles et perçues en termes d'exigences techniques pour l'enregistrement du produit dans l'UE, les Etats-Unis, et le Japon, pour assurer une introduction plus opportune de nouveaux médicaments et leur disponibilité aux patients.
- Contribuer à la protection de la santé publique sur le plan international.
- Contrôler et mettre à jour des exigences techniques harmonisées aboutissant à une acceptation mutuelle des données de recherche et développement.
- Eviter des exigences futures divergentes, par l'harmonisation de sujets choisis suite aux avancées thérapeutiques et au développement de nouvelles techniques pour la production de médicaments.
- Faciliter l'adoption de l'amélioration ou de nouvelles techniques de recherche et approches de développement, qui vont remplacer ou mettre à jour les pratiques actuelles, celles-ci permettant une utilisation plus économique des ressources humaines, animales et matérielles sans mettre en péril la sécurité du médicament.
- Faciliter la dissémination et la communication d'informations sur les guidelines harmonisés et leur utilisation, pour encourager la mise en œuvre et l'intégration de normes standards.

3. Les membres de l'ICH

L'ICH est formée de six parties directement impliquées, de trois observateurs et de l'IFPMA (*The International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations*) [2].

Les six parties correspondent aux membres fondateurs de l'ICH, et représentent les organismes de réglementation et l'industrie de la recherche dans l'Union Européenne, le Japon et les Etats-Unis. Les membres fondateurs sont composés de l'UE (Union Européenne), l'EFPIA (*The European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*), le MHLW (*The Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan*), la JPMA (*The Japan Pharmaceutical Manufacturers Association*), la FDA (*The US Food and Drug Administration*) et le PhRMA (*The Pharmaceutical Research and Manufacturers of America*).

Les trois observateurs sont représentés par la WHO (*The World Health Organisation*), l'EFTA (*The European Free Trade Association*) et la Santé Canada (*Health Canada*).

3.1. Les membres fondateurs

-  **La Commission Européenne**

La Commission Européenne représente les 27 membres de l'Union Européenne. La commission travaille sur l'harmonisation de la législation des réglementations techniques, et des procédures. L'objectif est de réaliser un marché unique des médicaments, et permettre un flux libre des produits au travers de l'Union Européenne.

L'EMA (*The European Medicines Agency*), l'agence européenne du médicament basée à Londres, a été établie par la commission.

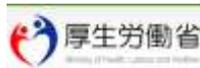
Les données techniques et scientifiques nécessaires aux activités de l'ICH, sont fournies par le CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*), comité dépendant de l'EMA.



- **The European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA)**

L'EFPIA est basée à Bruxelles. Ces membres sont composés de vingt-neuf associations d'industries pharmaceutiques nationales, et de quarante-cinq laboratoires pharmaceutiques principaux impliqués dans la recherche, le développement, et la fabrication des médicaments à usage humain, en Europe. La plupart des activités de la fédération, concerne les activités de la Commission Européenne et de l'EMA.

Un large réseau d'experts et de coordinateurs de pays a été établi par les associations de membres, pour assurer que les avis de l'EFPIA dans l'ICH soient représentatifs de l'industrie pharmaceutique.



- **The Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan (MHLW)**

Le MHLW est responsable de l'approbation et de l'administration des médicaments, dispositifs médicaux et produits cosmétiques au Japon.

Les données scientifiques et techniques nécessaires aux activités de l'ICH, sont fournies par :

- Le PMDA (*Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*).

L'agence du médicament et des dispositifs médicaux, est une nouvelle agence administrative créée en avril 2004, pour la revue scientifique de l'examen des médicaments.

- Le NIHS (*National Institute of Health Sciences*), l'Institut National de Science de la Santé.
- D'autres experts du monde universitaire.

-  **The Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA)**

Le JPMA est constitué de 75 membres (incluant 20 filiales étrangères) et 14 comités. Cette association regroupe la majeure partie des fabricants pharmaceutiques au Japon. Le travail de l'ICH est coordonné par les comités spécialistes et experts de l'industrie pharmaceutique.

L'un des objectifs du JPMA est le développement d'une industrie pharmaceutique compétitive, avec une ouverture à l'internationale. Le JPMA promeut et encourage l'adoption de normes internationales par ses sociétés de membres.



- ***The US Food and Drug Administration (FDA)***

La FDA a une vaste gamme de responsabilités relatives aux médicaments, dispositifs médicaux, produits radiologiques et cosmétiques. Elle est responsable de l'enregistrement de tous les médicaments utilisés aux Etats-Unis.

La FDA, constituée de personnels administratifs, scientifiques, et réglementaires organisés sous la responsabilité du commissaire, possède différents centres de responsabilités pour les différents produits soumis à réglementation.

Le conseil technique et les experts pour le travail de l'ICH sont extraits du centre d'évaluation et de recherche sur les médicaments (CDER *Center for Drug Evaluation and Research*), et du centre pour l'évaluation et la recherche Biologique (CBER *Center for Biological Evaluation and Research*).



- ***The Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA)***

Le PhRMA représente les industries de recherche aux Etats-Unis. Soixante-sept sociétés adhèrent à cette association, et sont impliquées dans la recherche, le développement et la fabrication des médicaments délivrés sur ordonnance. Il y a aussi vingt-quatre filiales spécialisées dans la recherche biologique pour le développement de médicaments et vaccins.

Le PhRMA, auparavant connu sous le nom PMA (*Pharmaceutical Manufacturers Association*) coordonne les données d'entrée technique nécessaire à l'ICH par sa section scientifique et réglementaire. Des comités spéciaux ont été fondés, à partir d'experts des sociétés PhRMA, pour traiter les sujets relatifs à l'ICH.

3.2. Les membres observateurs de l'ICH

Depuis la création de l'ICH en 1990, ce groupe important de non-votants fait la liaison entre l'ICH et les pays non ICH et les régions.

Les observateurs de l'ICH sont:

-  The WHO (*World Health Organisation*) : L'Organisation mondiale de la santé (OMS)
-  The EFTA (*The European Free Trade Association*) : Association de libre échange européen, généralement représenté à l'ICH par Swissmedic Switzerland.
-  Le Canada, représenté à l'ICH par la Santé Canada (*Health Canada*).

3.3. The International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations (IFPMA)



L'IFPMA est une organisation à but non lucratif, non gouvernementale, représentant les industries nationales et les sociétés à la fois dans les pays développés, et les pays en voie de développement. Les sociétés membre de l'IFPMA sont les sociétés de recherche pharmaceutiques, de biotechnologies et les sociétés de vaccins. Depuis sa création en 1968 [4], l'IFPMA est en association étroite avec l'ICH pour assurer le contact avec l'industrie de recherche, à l'extérieur des régions ICH. L'IFPMA est en étroite relation avec le secrétariat de l'ICH.

4. La Structure de l'ICH

L'ICH est dirigé au travers du comité de pilotage (*ICH Steering Committee*), soutenu par les coordinateurs (*ICH Coordinators*) et le secrétariat (*ICH Secretariat*).

4.1. ICH Steering Committee

Le *Steering Committee* a été créé en 1990 à la création de l'ICH. Le *Steering Committee* qui travaille avec les termes ICH de référence, détermine la politique et les procédures pour l'ICH, sélectionne les sujets d'harmonisation, et contrôle l'avancée de chacun des projets d'harmonisation.

Le *Steering Committee* se rencontre au moins deux fois par an, en alternance sur chacune des trois régions ICH.

Depuis la création du *Steering Committee*, qui surveille les activités d'harmonisation, chacun des six commanditaires, soit les six membres fondateurs, possède deux sièges au sein du *Steering Committee*. L'IFPMA participe comme un membre non-votant au sein du *Steering Committee*.

Les membres observateurs de l'ICH nomment les participants non-votants pour suivre les différentes réunions de l'ICH *Steering Committee*.

4.2. ICH Coordinators

Nécessaire au bon fonctionnement de l'ICH, un coordinateur ICH a été désigné par chacun des six commanditaires. Le Coordinateur ICH est le point de contact principal avec l'ICH secrétariat, il s'assure que les documents ICH sont distribués aux personnes appropriées, et dans la limite de leurs responsabilités.

Chaque parti a établi un réseau de contact d'experts au sein de leur organisation propre ou région, pour s'assurer que lors des discussions, les coordinateurs reflètent bien le point de vue et la politique du commanditaire qu'ils représentent.

La façon dont ce réseau fonctionne diffère selon la structure administrative du parti concerné.

En raison des différences structurelles entre l'UE et MHLW, les coordinateurs techniques de l'ICH sont aussi désignés respectivement par l'EMA et le PMDA.

Ils soutiennent le coordinateur ICH et facilitent chaque action des membres du *Steering Committee* de chaque région, principalement en appliquant leur connaissance scientifique. Leur rôle implique d'agir comme un lien entre les experts de l'EMA et du PMDA, et le coordinateur ICH à l'organisme de réglementation principal. Ils doivent aussi assurer un lien avec l'ICH *Secretariat*.

4.3. ICH Secretariat

Le secrétariat de l'ICH est basé dans les bureaux de l'IFPMA à Genève. Il est principalement concerné par la préparation et la documentation associée aux rencontres du *Steering Committee*, mais aussi par la coordination des groupes de travail ainsi que des groupes de discussion. Il fournit aussi l'appui administratif pour le GCG (*Global Cooperation Group*), sous-comité du *Steering Committee* chargé du partage d'informations au-delà des régions ICH, et le MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology*), dictionnaire médical international pour les affaires réglementaires, applicable à toutes les phases de développement du produit.

Lors des conférences ICH, le secrétariat est responsable de la documentation technique et de la liaison avec les orateurs de la conférence. L'organisation de la conférence est gérée par les parties réglementaires du pays dans lequel se déroulera la conférence.

5. Les Guidelines de l'ICH

Les sujets ICH sont divisés en quatre catégories majeures, des codes pour chacun des sujets sont accordés selon ces catégories [2].

Q : Sujets « **Qualité** » relatif à l'Assurance Qualité pharmaceutique et chimique

- Q1 : Etudes de Stabilité
- Q2 : Validation Analytique
- Q3 : Test de présence des Impuretés
- Q4 : Pharmacopée
- Q5 : Qualité des produits Biotechnologiques
- Q6 : Spécifications
- Q7 : Bonnes Pratiques de Fabrication
- Q8 : Développement Pharmaceutique
- Q9 : Management du Risque Qualité
- Q10 : Système Qualité Pharmaceutique

S : Sujets « **Sécurité** », relatifs aux études précliniques in-vivo et in-vitro

- S1 : Tests de Carcinogénicité
- S2 : Tests de Génotoxicité
- S3 : Toxicocinétiques et Pharmacocinétiques...
- ...

E : Sujets « **Efficacité** » relatifs aux Etudes cliniques

- E3 : Structure et contenu des rapports d'études cliniques
- E5 : Facteurs éthiques dans l'acceptation des données cliniques étrangères
- E6 : Bonne pratique Clinique
- ...

M : Sujets « **Multidisciplinaires** » relatifs aux sujets ne rentrant pas dans les catégories précédentes

- M1 : Terminologie médicale

- M2 : Les Standards électroniques pour la transmission des informations réglementaires

- ...

6. Le processus d'harmonisation

Le processus d'harmonisation présenté figure 1 [6], correspond au processus original de l'ICH, il est utilisé depuis plus d'une décennie. Cependant, le *Steering Committee* peut décider de suivre, si nécessaire, une procédure accélérée. A ce sujet, une procédure rationalisée a été adoptée à Washington en septembre 2002.

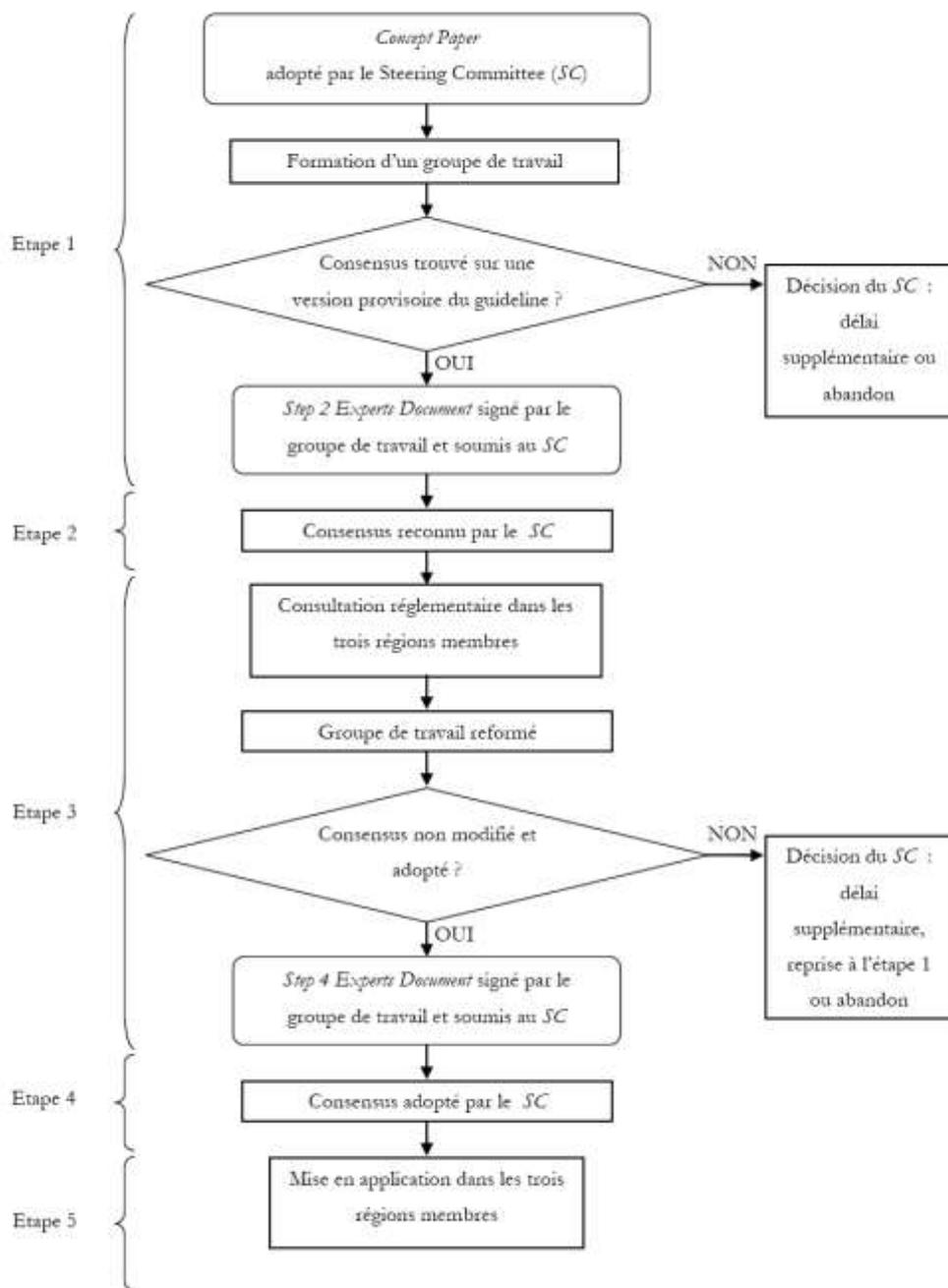


Figure 1 : Processus d'harmonisation suivi par l'ICH

6.1. Etape 1 : La construction du consensus

Le *concept Paper* est le déclencheur de toutes activités d'harmonisation.

Lorsque le *Steering Committee* adopte un *Concept Paper* comme un nouveau sujet d'harmonisation, alors le processus de construction peut commencer.

Comme requis dans le *Concept Paper*, un EWG (*Expert Working Group*) doit être créé.

La figure 2 [7] illustre de façon générale, la composition d'un EWG et notamment les différentes instances, soit les six parties ou membres fondateurs et les trois observateurs, représentées au sein d'un EWG. On y retrouve aussi les différents domaines concernés par l'harmonisation.



Figure 2 : Composition générale d'un Expert Working Group (EWG)

La figure 3 [8] est spécifique, elle représente la composition de l'EWG qui a travaillé sur l'élaboration du guide Q10 de l'ICH. Cet EWG est composé de vingt-deux représentants officiels soit sept représentants du monde l'industrie, dix représentants des autorités réglementaires des trois régions ICH, trois parties intéressées et enfin deux observateurs.



Figure 3 : Composition de l'EWG pour l'ICH Q10

Le rapporteur, représentant d'une des six parties et désigné par le *Steering Committee*, est le responsable de l'EWG. Il s'assure que le groupe suit un plan d'action défini et rend compte au *Steering Committee* de l'état d'avancement du projet. Le rapporteur prépare un projet initial du guideline, en se basant sur les objectifs décrits dans le *Concept Paper*, et en consultation avec des experts désignés à l'EWG.

Le projet initial et les révisions successives circulent dans le groupe de travail, ceci pour en recueillir les commentaires. Des délais sont fixés pour le reçu de ces commentaires. La correspondance se fait par fax et/ou courrier électronique, dans la mesure du possible. Les réunions de l'EWG en face à face auront lieu uniquement lors des réunions bisannuelles du *Steering Committee*. Les réunions formelles supplémentaires de l'ICH EWG doivent être validées auparavant par la direction. Des rapports provisoires sont faits à chaque réunion du *Steering Committee*.

Lorsque le consensus est adopté par les membres des six parties de l'EWG, l'EWG signe alors l'étape 2 du document d'expert. Si le consensus est adopté dans les temps, il est soumis au comité de pilotage pour demander l'adoption sous le *Step 2* du processus ICH.

Dans le cas contraire, si l'étape 2 du document d'expert n'a pas été validée dans les délais, un rapport doit être fait au *Steering Committee* indiquant le niveau de validation atteint, et les points de divergences entre les différentes parties. Les experts des différentes parties auront l'opportunité d'expliquer leurs positions au *Steering Committee*.

Le *Steering Committee* peut alors :

- Permettre une extension du calendrier, en partant du principe que l'EWG peut donner l'assurance que le consensus pourra être atteint dans une période courte indiquée ;
- Décider de suspendre ou d'abandonner le projet d'harmonisation.

6.2. Etape 2 : Confirmation du consensus par les six parties

L'étape 2 est atteinte lorsque le *Steering Committee* valide le consensus. Le *Steering Committee* se base sur le rapport de l'EWG, il s'assure que les questions techniques ou les recommandations pour le projet du guideline sont suffisantes pour passer à l'étape suivante. Cet accord est confirmé par au moins l'un des membres du *Steering Committee* pour chacune des six parties signant le consentement.

6.3. Etape 3 : Consultation et Discussion Réglementaire

A cette étape, le guideline relatif au processus scientifique quitte le processus ICH et devient un sujet normal de consultation réglementaire étendue aux trois régions. Au sein de l'Union Européenne, il est publié comme un projet de guideline CHMP. Au Japon il est traduit et publié par la MHLW pour une consultation interne et externe. Enfin, aux Etats-Unis il est publié comme un projet au sein du registre fédéral.

La différence entre les procédures normales, nationales/régionales sur la consultation des guideline, réside dans le fait que les parties réglementaires échangent des informations sur les commentaires émis, dans le but d'arriver à une seule guideline harmonisée. Les associations d'industrie et les autorités réglementaires dans les régions non-ICH, ont l'opportunité de faire des commentaires sur les projets distribués par l'intermédiaire d'une liste de contact de l'IFPMA et WHO.

Après avoir obtenu l'ensemble des commentaires de la consultation réglementaire, l'EWG qui a organisé la discussion pour la construction du consensus sera repris. Cet EWG est constitué des parties réglementaires, industrielles et des observateurs.

Si le rapporteur, désigné jusqu'à l'étape 2 appartenait au parti industriel, alors un nouveau rapporteur, appartenant au parti réglementaire, sera désigné. Celui-ci appartiendra de préférence à la même région que le rapporteur précédent. La même procédure décrite dans l'étape 1 est utilisée pour adresser les résultats de la consultation dans l'étape 2 du document final. Le document projet généré à la suite de l'étape 3 est appelé l'étape 4 du document expert.

Si les parties réglementaires et industrielles de l'EWG sont satisfaites de l'étape 2 du consensus, alors l'étape 4 du consensus est signée par les experts réglementaires de l'EWG. L'étape 4 du document, signé par les experts réglementaires de l'EWG, est soumise au *Steering Committee* pour permettre l'adoption du *Step 4* dans le processus ICH.

Si le consensus complet n'a pas été réalisé dans les délais consentis, un rapport sera fait au *Steering Committee*, indiquant la mesure d'accord atteinte et l'accentuation des points de discussion entre les partis. Les experts de toutes les parties représentées au sein de l'EWG auront l'opportunité d'expliquer leur position au *Steering Committee*.

Le *Steering Committee* peut alors :

- Permettre une extension des délais, si l'EWG prouve que le consensus pourra être atteint dans une période courte, indiquée ;
- Décider d'abandonner le projet actuel et reprendre la discussion de l'étape 1 ;
- Décider de suspendre ou d'abandonner le projet d'harmonisation.

6.4. Etape 4 : Adoption d'un guideline harmonisé

L'étape 4 est adoptée lorsque le *Steering Committee*, en se basant sur le rapport du rapporteur réglementaire de l'EWG, juge que le consensus scientifiques est suffisant sur les questions techniques.

Cet endossement est basé sur les signatures des trois parties réglementaires affirmant que ce guideline est recommandé à l'adoption par les autorités réglementaires des trois régions. Dans le cas où, une ou plusieurs parties représentant l'industrie ont des objections quant à l'adoption de ce Guideline, en raison du fait que le projet révisé est différent du consensus initial, ou bien soulève d'autres questions, les parties réglementaires peuvent admettre que le document révisé devra être soumis à une nouvelle consultation. La discussion des EWG devra alors être reprise.

6.5. Etape 5 : Mise en Œuvre

Une fois l'étape 4 atteinte, le guideline harmonisé passe immédiatement à l'étape finale du processus, qui est la mise en œuvre réglementaire. Cet étape est réalisée selon les mêmes procédures nationales/régionales qui s'appliquent à d'autres guidelines réglementaires et exigences, au sein de l'Union Européenne, du Japon et des Etats-Unis.

Les informations relatives aux actions réglementaires et aux dates de mise en œuvre sont présentées lors du *Steering Committee*, et publiés sur le site WEB de l'ICH par le secrétariat.

PARTIE II :

Le Système Qualité Pharmaceutique (PQS) selon l'ICH Q10

Cette deuxième partie retrace la naissance de la ligne directrice Q10, suivi d'une présentation globale et succincte de cette dernière. Suite à cela, un état des lieux des différents guides et référentiels qualité ayant servi de base à l'élaboration de ce nouveau système sera effectué. Ceci permettra d'avoir une première approche de l'ICH Q10, et de sa liaison à d'autres référentiels qualité.

1. Introduction

L'ICH Q10, guideline relatif au Système de la Qualité Pharmaceutique (PQS *Pharmaceutical Quality System*), a été adopté au *Step 4* le 4 juin 2008 lors de l'ICH *Steering Committee*.

En vertu de l'article 6 de la Directive 2003/94/EC, et de la directive 91/412/EEC, les fabricants de l'Union Européenne sont obligés de mettre en œuvre un système d'assurance qualité pharmaceutique efficace, pour observer les GMP « *Good Manufacturing Practice* » (BPF « Bonnes pratiques de fabrication ») [9]. Des conseils sont fournis à ce sujet dans le chapitre 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication.

L'ICH Q10 est l'exemple d'un Système de Qualité Pharmaceutique, conçu pour l'ensemble du cycle de vie du produit. Il devrait être noté que le respect de l'ICH Q10 est facultatif, mais son utilisation devrait favoriser l'innovation, l'amélioration continue, et renforcer la liaison entre le développement pharmaceutique et les activités de production. Une étude permettant de déterminer la façon la plus appropriée d'adopter l'ICH Q10 dans le système réglementaire Européen, est actuellement en voie de réalisation.

La ligne directrice Q10 de l'ICH vise à accroître les exigences actuelles des BPF, avec des éléments modernes des systèmes qualité, permettant ainsi la fabrication d'un médicament de qualité, et une amélioration continue au cours du cycle de vie du produit.

2. Historique et Contexte

Depuis longtemps, un besoin s'est fait ressentir pour la création d'un guide décrivant un Système Qualité « robuste », soit stable, performant, et plus large que ceux utilisés auparavant. L'essentiel étant de mettre à disposition un guide universellement reconnu.

En effet, il existe des différences entre les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) des trois régions ICH, entraînant des impacts négatifs sur l'innovation et l'amélioration continue. Ainsi, l'idée de départ des industriels était de rédiger un document ICH Q7b, soit un guide BPF harmonisé.

Les discussions préliminaires se sont achevées avec l'idée d'un guide relatif au « système qualité ». Le document a été rebaptisé « *Pharmaceutical Quality System* » (PQS) [10].

Ce document permettra de définir un système qualité général, exhaustif et applicable à l'ensemble du cycle de vie d'un médicament, c'est-à-dire à partir du développement du médicament jusqu'à son retrait du marché, via le transfert technologique et la fabrication.

Ce nouveau guideline est basé sur les principes essentiels de l'ISO 9000 et l'ISO 9001, intégrant les GMP (*Good Manufacturing Practice*) et faisant le lien avec la gestion du risque Qualité (ICH Q9) et le développement Pharmaceutique (ICH Q8). La figure 4 [11] représente l'intégration des différents concepts qualités nécessaires pour bâtir le concept qualité Q10.

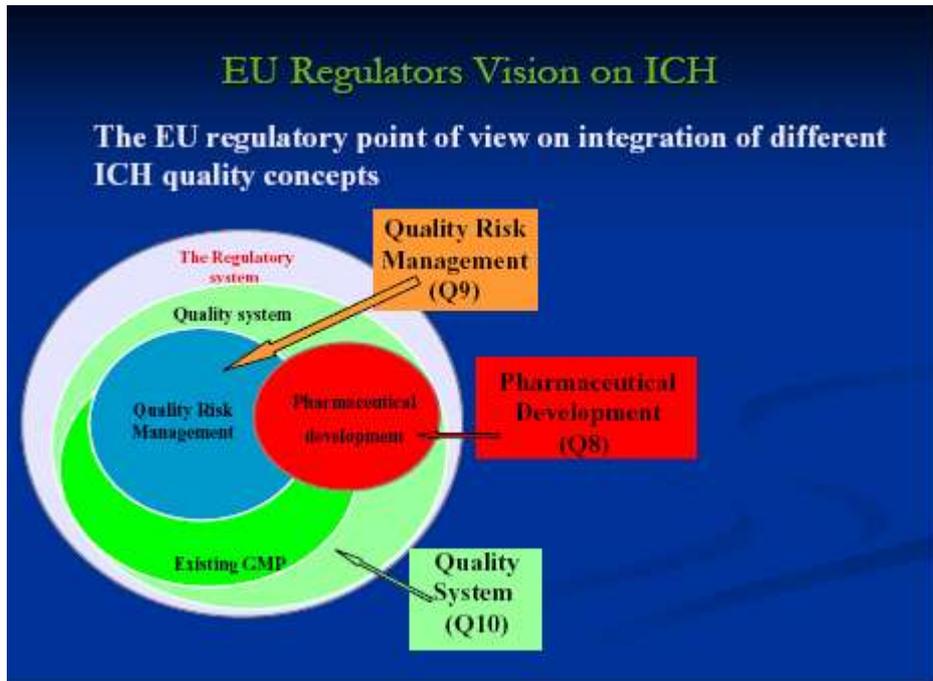


Figure 4 : Intégration des différents concepts Qualité

3. Présentation générale de la ligne directrice Q10 de l'ICH

L'ICH Q10 est formé de 4 chapitres, d'un glossaire et de 2 annexes. La suite de cette partie est consacrée à une présentation succincte du contenu des différentes parties de ce guide. Certains éléments essentiels, tels que la politique qualité, les objectifs qualité, la responsabilité de la direction...seront détaillés dans la partie III de ce travail.

3.1. Chapitre I : *The Pharmaceutical Quality System (PQS)*

Système qualité pharmaceutique : Système de management pour diriger et contrôler la politique Qualité d'une compagnie pharmaceutique [12].

Le chapitre I concerne la présentation du système qualité pharmaceutique (PQS) [12]. Il en définit les objectifs, le champ d'application, ainsi que les relations avec les autres référentiels qualité existants. Un point est consacré à la documentation relative au PQS, ainsi qu'aux moyens appropriés pour sa mise en place. Ceux-ci seront développés dans les chapitres suivants du guide. Enfin, une partie est consacrée aux points essentiels à aborder dans le manuel qualité.

3.1.1. L'introduction

Selon l'ICH Q10 1.1, ce guide est conçu comme étant un modèle efficace et exhaustif de système de gestion de la qualité. C'est un document basé sur les normes ISO (Série 9000), incluant les règles applicables en matière de Bonnes Pratiques de Fabrication, et qui complète les documents ICH Q8 et ICH Q9. Il peut être mis en œuvre à toutes les étapes du cycle de vie d'un produit. Une partie du contenu de l'ICH Q10 relatif aux sites de fabrication, peut déjà être décrite dans certaines réglementations, comme les GMP en Europe.

L'ICH Q10 n'est pas conçu pour créer de nouvelles attentes qui iraient au-delà de la réglementation actuelle ; aussi les parties d'ICH Q10 qui s'additionnent aux règles actuelles des GMP sont-elles uniquement optionnelles [9].

Ce nouveau système doit permettre de favoriser l'innovation et l'amélioration continue ; il doit aussi permettre de renforcer les liens entre le développement pharmaceutique et la fabrication.

3.1.2. Le champ d'application

Selon l'ICH Q10 1.2, ce document vise à la fois les principes actifs et les produits finis, incluant les produits biologiques ou issus des biotechnologies.

Il doit être mis en œuvre de façon adaptée et appropriée à chaque étape du cycle de vie d'un produit, en connaissance des différences et des buts différents pour chacune des ces étapes.

Le cycle de vie d'un médicament se définit en quatre étapes :

- Le développement pharmaceutique

Exemple : Le développement d'un principe actif ou d'un excipient, la formulation, la dispensation, le développement des méthodes analytiques...

- Le transfert de technologie

Exemple : Le transfert vers un site de production...

- La fabrication

Exemple : Contrôle Qualité, Assurance Qualité, Stockage, Distribution...

- La disparition du produit

Exemple : Archivage de la documentation, Archivage des échantillons...

3.1.3. Les relations de l'ICH Q10 avec les GMP, les standards ISO et l'ICH Q7

Les Bonnes Pratiques de Fabrication, l'ICH Q7, correspondant aux Bonnes Pratiques de Fabrication pour les ingrédients pharmaceutiques actifs, et les standards ISO relatifs au Système de Management de la Qualité, ont servi de base à l'élaboration de l'ICH Q10 [13]. Pour les autorités, le nouveau système, en relation étroite avec les ICH Q8 et Q9, permettra une approche plus standard et globalisée, tout en favorisant l'innovation et l'amélioration continue.

3.1.4. Les relations de l'ICH Q10 avec les autorités réglementaires

Selon l'ICH Q10 1.4, une fois implémenté, l'efficacité de ce système qualité pharmaceutique pourra être inspectée par les autorités réglementaires sur les sites de production.

3.1.5. Les objectifs de l'ICH Q10

Selon l'ICH Q10 1.5, les objectifs sont de parvenir à la réalisation du produit, d'établir et de maintenir un état de contrôle, et de faciliter l'amélioration continue.

Il s'agit de répondre parfaitement aux besoins de toutes les parties intéressées, en d'autres termes aux besoins des patients, des professionnels de santé, des autorités et des clients internes.

3.1.6. Les facilitateurs, nommés « Enablers »

Les facilitateurs : Un outil ou un procédé qui fournit les moyens de parvenir à un objectif [12].

Selon l'ICH Q10 1.6, les facilitateurs vont permettre de faciliter la mise en place de ce nouveau système qualité pharmaceutique de façon efficace, tout en gardant en tête ses objectifs.

En effet, la connaissance ou « *Knowledge Management* » est nécessaire, tout comme le management du risque Qualité ou « *Quality Risk Management* » (QRM).

Gestion des connaissances : la gestion des connaissances est une approche permettant d'identifier et de capitaliser les connaissances de l'entreprise afin de les organiser et de les diffuser [12].

Gestion du risque qualité : Le management du risque Qualité est un processus d'identification, d'évaluation, de contrôle, de communication et de revue des risques atteignant la qualité des médicaments tout au long de leur cycle de vie [14].

Les autres considérations telles que la taille de l'entreprise, sa complexité, le niveau de mise en place à envisager, la performance des procédés, la gestion du changement, la revue de direction sont à intégrer de la même façon.

3.2. Chapitre 2 : La responsabilité du Management « *Management Responsibility* »

L'ICH Q10 2, est le chapitre qui dérive le plus des normes ISO 9000 et 9001.

Il décrit :

- L'engagement de la direction « *Management Commitment* », établissant les responsabilités et les tâches de la direction générale et de l'encadrement ;
- La politique Qualité « *Quality Policy* » ;
- La planification de la Qualité « *Quality Planning* » ;
- La gestion des ressources « *Resource Management* » ;
- La communication interne « *Internal Communication* » ;
- La revue de Direction « *Management Review* » ;
- La gestion des activités sous-traitées et des achats « *Management of Outsourced Activities and Purchased Materials* » ;
- La gestion des changements de propriété du produit « *Management of Change in Product Ownership* ».

Ces points seront détaillés dans la partie III de ce travail.

3.3. Chapitre 3 : L'amélioration continue de la performance des procédés et de la Qualité des produits « *Continual improvement of process performance and product Quality* »

Amélioration continue : activité régulière permettant d'accroître la capacité à satisfaire aux exigences [12].”

L'ICH Q10 3, décrit les quatre étapes du cycle de vie d'un médicament ainsi que les quatre éléments d'un *Pharmaceutical Quality System* (PQS) :

- Le système de surveillance de la performance des procédés et de la qualité du produit.
- Les actions correctives et préventives (CAPA).
- Le système de gestion des modifications.
- La revue du management de la performance des procédés et de la Qualité du produit.

Ces points seront détaillés dans la partie III de ce travail.

3.4. Chapitre 4 : L'amélioration continue du PQS

L'ICH Q10 4, chapitre essentiel, décrit les activités qui doivent être mise en œuvre pour gérer et améliorer de façon continue le PQS par lui-même.

Ce point sera détaillé dans la partie III de ce travail.

3.5. Le glossaire

Le glossaire (ICH Q10 5) présente un ensemble de définitions des termes utilisés dans ce guide. Ces définitions dérivent pour la plupart des normes ISO [15], ou des EWG de l'ICH Q10.

3.6. L'annexe 1

L'annexe 1, relative aux opportunités potentielles pour faciliter les approches basées sur la science et le risque par les autorités compétentes, décrit quatre scénarii différents et les opportunités potentielles qui peuvent en résulter.

3.7. L'annexe 2

La figure 5 [12] illustre les caractéristiques majeures de l'ICH Q10.

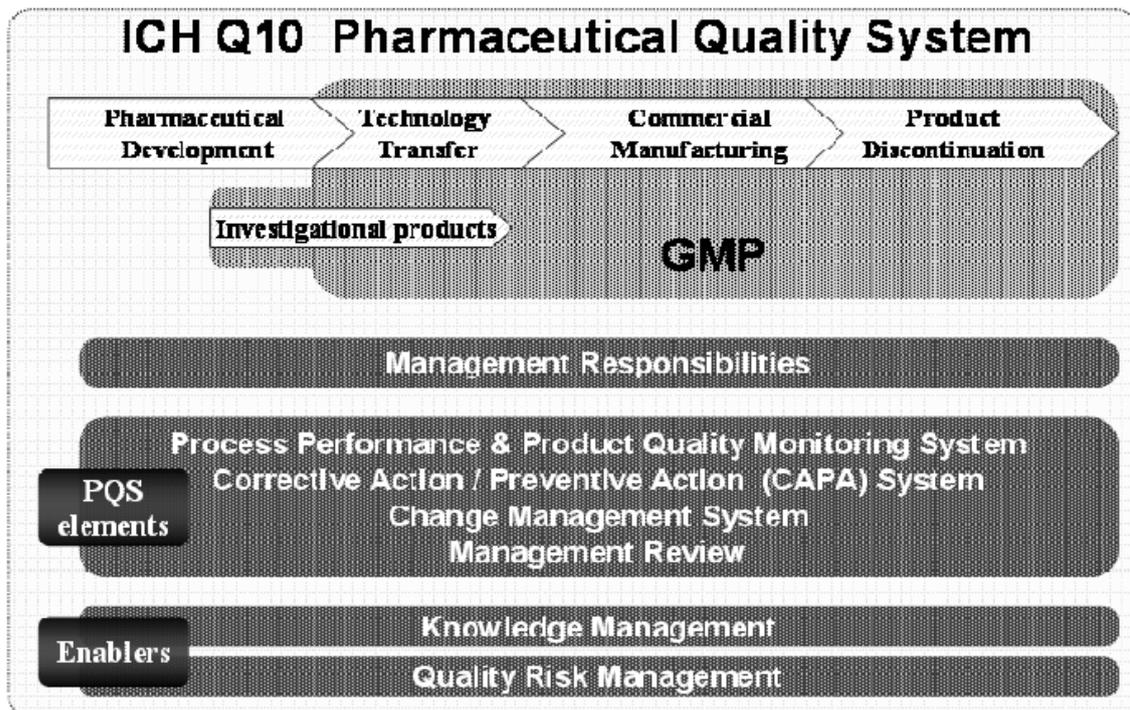


Figure 5 : Diagramme du modèle ICH Q10

Le PQS couvre le cycle de vie entier d'un 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. Ce diagramme montre que le PQS augmente les GMPs, de même qu'il illustre que les GMPs s'appliquent à la fabrication des produits.

La barre horizontale suivante illustre l'importance de la gestion des responsabilités, expliquées dans la section 2, à toutes les étapes du cycle de vie de produit. La barre horizontale nommée « *PQS elements* » décrit les éléments qui servent de piliers majeurs au PQS. Ces éléments devraient être appliqués convenablement et proportionnellement à chaque étape de 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, applicable à toutes les étapes du cycle de vie. Pour rappel, les « facilitants » vont fournir les moyens pour favoriser la mise en place de l'ICH Q10.

Ces « facilitants » soutiennent la réalisation du produit, en établissant et en maintenant un état de contrôle et en facilitant l'amélioration continue.

4. Les prochaines étapes et actualités du Guide

Le *Step 4* de la directive tripartite a été adopté par le *Steering Committee* lors d'une réunion ICH le 4 Juin 2008. Ce guideline est actuellement en phase d'application dans les trois régions réglementaires de l'ICH.

L'ICH Q10 est élaboré en complément des Bonnes Pratiques de Fabrication industrielles, mais comme toute ligne directrice, elle n'est pas obligatoire. Cependant, comme les leaders de l'industrie vont plus loin dans la définition du concept qualité, les petits et grands fabricants constateront que les recommandations de l'ICH Q10 et autres guidelines Qualité de l'ICH, vont être considéré comme les meilleures pratiques standards pour toute les régions ICH à savoir la FDA, la Commission Européenne, l'EMA, et le MHLW [8].

Les autorités se posent actuellement la question suivante : L'ICH Q10 doit-elle être implémentée comme une nouvelle annexe des GMP au niveau Européen ? Il s'agirait alors de l'annexe 21, l'annexe 20 étant relative à l'ICH Q9 [8] [16].

Seules certaines parties de l'ICH Q10, pourrait être rendue obligatoires dans les BPF. Nous pourrions aussi penser à une fusion possible ICH/ISO, mais cela reste difficile à envisager car les acteurs principaux, à savoir la Chine, l'Inde et le Brésil, ne sont pas inclus dans l'ICH. Cette même problématique se rencontre pour une harmonisation éventuelle des pharmacopées [17].

5. Les référentiels et systèmes qualité ayant servi de base à l'élaboration de l'ICH Q10

Après un bref rappel des différents niveaux d'exigences réglementaires, les référentiels, les normes et les guides à partir desquels s'est construit le nouveau système qualité pharmaceutique seront présentés de façon générale.

5.1. Les niveaux d'exigences réglementaires

Dans un premier temps rappelons les trois niveaux d'exigences réglementaires ou recommandations existantes au niveau international, européen ou français.

- La réglementation (Loi, Directive, Règlement...) :

Il n'y a pas de choix possible pour les entreprises concernées. Par contre, rien n'existe actuellement pour imposer à une entreprise de suivre tel ou tel système qualité.

- Les normes :

Pour certaines activités le choix est imposé. Ainsi, pour les dispositifs médicaux, selon le classement des produits et le mode de « preuves », il faudra opter pour un Système de Management de la Qualité (SMQ) selon l'ISO 13485 [18].

D'autres normes telles que l'ISO 9001 [19] sont facultatives. La norme ISO 9001 fait partie de la série des normes ISO 9000 [15], relatives aux systèmes de gestion de la qualité. Elle donne les exigences organisationnelles pour l'existence d'un système de gestion de la qualité. En tant que liste d'exigences, elle sert de base à la certification de conformité de l'organisme.

- Les guides :

On trouve parmi ceux-ci les guides FDA relatifs aux ingrédients pharmaceutiques actifs. Au niveau Européen, la partie I des GMP est relative à la fabrication des médicaments, la partie II concerne les ingrédients pharmaceutiques actifs [20].

5.2. Les Normes ISO

L'ISO (Organisation Internationale de Normalisation) est le plus grand producteur et éditeur mondial de normes internationales.

L'ISO est un réseau d'instituts nationaux de normalisation de 157 pays, selon le principe d'un membre par pays. Le secrétariat central, situé à Genève, assure la coordination d'ensemble. Il s'agit d'une organisation non gouvernementale, assurant le lien entre le secteur privé et le secteur public.

L'ISO permet ainsi d'établir un consensus sur des solutions répondant aux exigences du mode économique et aux besoins plus généraux de la société.

Les normes ISO s'adressent à tous types d'entreprises fabriquant des produits ou proposant des services. Ce référentiel n'est pas imposé par la législation : c'est une démarche volontaire de l'entreprise (ou demandée par ses clients) de faire reconnaître la conformité de ses méthodes de travail à un référentiel ISO, par un organisme certificateur. Les certifications ISO sont valables pour une durée de trois ans, puis renouvelable par un audit [21].

5.2.1. La norme ISO 9000

La norme ISO 9000 [15] traite de système, de principes de management de la qualité et de définitions. Celles-ci sont très précises et universellement reconnues. Un grand nombre de ces définitions sont reprises dans le glossaire du guide ICH Q10, les autres sont disponibles dans la norme.

Citons quelques définitions extraites de la norme ISO 9000 et présente dans le glossaire de la ligne directrice Q10 [12] :

- **Systeme** : Ensembles d'éléments corrélés ou interactifs.
- **Correction** : Action entreprise pour éliminer une non-conformité.
- **Action corrective** : Action entreprise pour éliminer la cause d'une non-conformité détectée ou d'une autre situation indésirable.
- **Revue** : Examen entrepris pour déterminer la pertinence, l'adéquation et l'efficacité de ce qui est examiné à atteindre les objectifs définis.

5.2.2. La Norme ISO 9001

La Norme ISO 9001 :2000 est relative aux exigences en termes de Système de Management de la Qualité [19].

Cette norme a permis de fournir un ensemble de thèmes essentiels sur les principes de management, absent ou insuffisamment décrit dans les GMP [20] ou bonnes pratiques de fabrication [22].

Citons quelques points importants de l'ISO 9001 retrouvés pour la plupart dans le chapitre 2 de l'ICH Q10 [12] :

- Le manuel Qualité
- La politique et les objectifs Qualité
- La mesure de la performance et les indicateurs concernés
- L'engagement de la direction
- Les revues
- L'amélioration du produit et des procédés

5.2.3. La Norme ISO 13485

La norme ISO 13485 est une norme destinée aux entreprises de Dispositifs Médicaux (DM), voulant démontrer les preuves de la conformité de leur Système de Management de la Qualité par-rapport à la norme [18]. Cette norme a été l'une des premières à intégrer des principes essentiels des bonnes pratiques de fabrication pharmaceutique.

Il y a des spécificités propres aux dispositifs médicaux comme les fiches d'avertissement et le maintien de la satisfaction du client.

Le Chapitre 8 de cette norme indique que l'entreprise doit :

- Surveiller et mesurer ses « produits », ses « processus » (Dans l'ICH il s'agit des procédés) ;
- Maitriser ses produits non-conformes ;
- Effectuer une analyse de données régulièrement (Dans l'ICH cela fait parti du *Knowledge Management*). Cette analyse comprend les retours d'information du

client, la conformité aux exigences relatives aux produits, les caractéristiques et les évolutions des processus et des produits ainsi que les fournisseurs.

5.3. Les guidelines ICH

5.3.1. ICH Q7

L'ICH Q7, guide des bonnes pratiques de fabrication relatif aux ingrédients pharmaceutiques actifs [23] adopté par le *Steering Committee* en Novembre 2000, a donné naissance à la partie II des GMP. Cette dernière est relative aux exigences fondamentales pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments.

L'ICH Q7 prévoyait, depuis bien longtemps, la tenue dans les entreprises des Revues Annuelles Qualité Produit (RAQP) et des revues de maîtrise de changement (*Change Control*). Ce sont des thèmes que l'on retrouve dans l'ICH Q10.

5.3.2. ICH Q8 « *Pharmaceutical development* »

L'ICH Q8 [24], adopté par le *Steering Committee* en Novembre 2005 décrit le contenu suggéré de la section 3.2.P.2 (Développement pharmaceutique) d'une soumission de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) selon le format CTD (*Common Technical Document*). 3.2.P.2 fournit l'occasion d'exposer les connaissances acquises par l'application d'approches scientifiques et d'une gestion du risque qualité au développement d'un produit et à son procédé de fabrication. 3.2.P.2 est produit lors de la demande initiale d'AMM, et peut être mis à jour au cours du cycle de vie du produit. De cette façon, la démonstration d'une meilleure compréhension des sciences pharmaceutiques et de la fabrication peut créer une base pour les approches réglementaires flexibles [25]. Ce guideline ne s'applique pas aux étapes de recherche Clinique du médicament.

5.3.3. ICH Q9 « *Quality Risk Management* »

L'ICH Q9 [14], adopté par le *Steering Committee* en Novembre 2005, donne des directives sur une approche systématique de la gestion du risque qualité qui facilitent le respect des BPF et autres exigences en matière de qualité.

Son champ recouvre : le développement, la fabrication, la distribution et les processus d'inspection et de soumission, tout au long du cycle de vie des substances actives et des produits finis.

Il propose un inventaire des méthodes et outils de gestion des risques internationalement reconnus, ainsi qu'une liste de leurs applications potentielles. L'ICH Q9 fait partie des GMP depuis Mars 2008 [25].

5.4. Les GMP « *Good Manufacturing Practice* » : Les Bonnes Pratiques de Fabrication

Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de l'assurance de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi.

Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité.

5.5. Le Guide FDA

Le guide FDA pour l'industrie sur l'approche de système qualité a été un moteur essentiel de la recommandation de mise en place d'un système qualité robuste et moderne. Celui-ci a pour mission de réduire le nombre de produits défectueux, de retours et de rappels de marché [26].

Le guide FDA insiste particulièrement sur :

- L'approche selon la connaissance ;
- Les décisions basées sur la compréhension de la finalité des produits ;
- La détermination et le contrôle des zones de faiblesse potentielle du procédé ;
- La surveillance des déviations ;
- La gestion des risques ;
- Des procédés et des produits bien définis, durant toute la durée de vie ;
- Des systèmes pour l'analyse de la qualité des produits ;
- Une direction engagée.

La FDA préconisait 6 systèmes [figure 6] [27], à inspecter régulièrement. L'ICH n'en fait pas mention de manière aussi formelle mais les intègre en partie dans son projet.

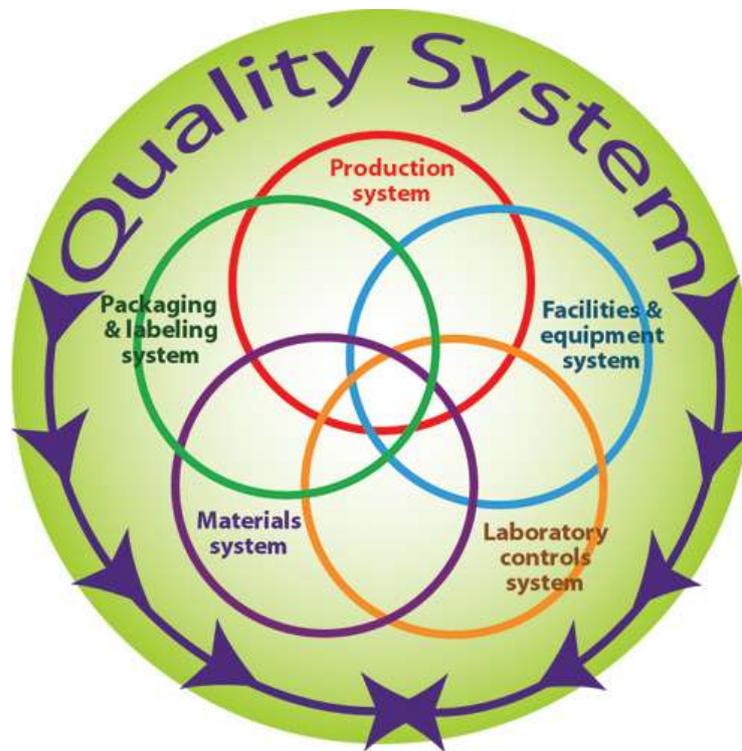


Figure 6 : Corrélation du système qualité à tous les autres systèmes impliqués dans la fabrication

La figure 6 montre le rapport parmi les six systèmes, à savoir le système qualité et les cinq systèmes industriels. Le système qualité fournit la base pour les systèmes industriels qui sont liés, et qui fonctionnent au sein du système qualité [26].

5.6. Illustrations de la corrélation entre les système qualité existants et l'ICH Q10

La figure 7 [28] présente les points clés de l'ICH Q10 et démontre que l'ICH Q10 complète les documents existants.

	GMP	ISO 9000	FDA QS	Q10
GMPs	✓ ✓		✓ ✓	✓ ✓
Management	Δ	✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓
Continual Imp		✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓
QRM		✓	✓ ✓	✓ ✓
Knowledge		✓	✓ ✓	✓ ✓
Lifecycle		✓	✓ ✓	✓ ✓
Opportunities			✓ ✓	✓ ✓

Figure 7 : Relation entre ICH Q10, Normes ISO et les GMP

Les points clés de l'ICH Q10 sont listés en ordonné. On y retrouve les GMP, l'engagement de la direction, l'amélioration continue, la gestion du risque qualité, la gestion des connaissances, le cycle de vie du médicament et enfin les opportunités. Les différents systèmes qualité existants sont listés en abscisse. En vert, les points sont présents dans le référentiel, en rouge ils sont absents. Le triangle et la couleur jaune indique que ces points sont mentionnés dans le document, mais de façon partielle.

Concernant les liens avec l'ICH Q8 et l'ICH Q9, ils sont essentiels et représentés au travers de la figure 8 [29].

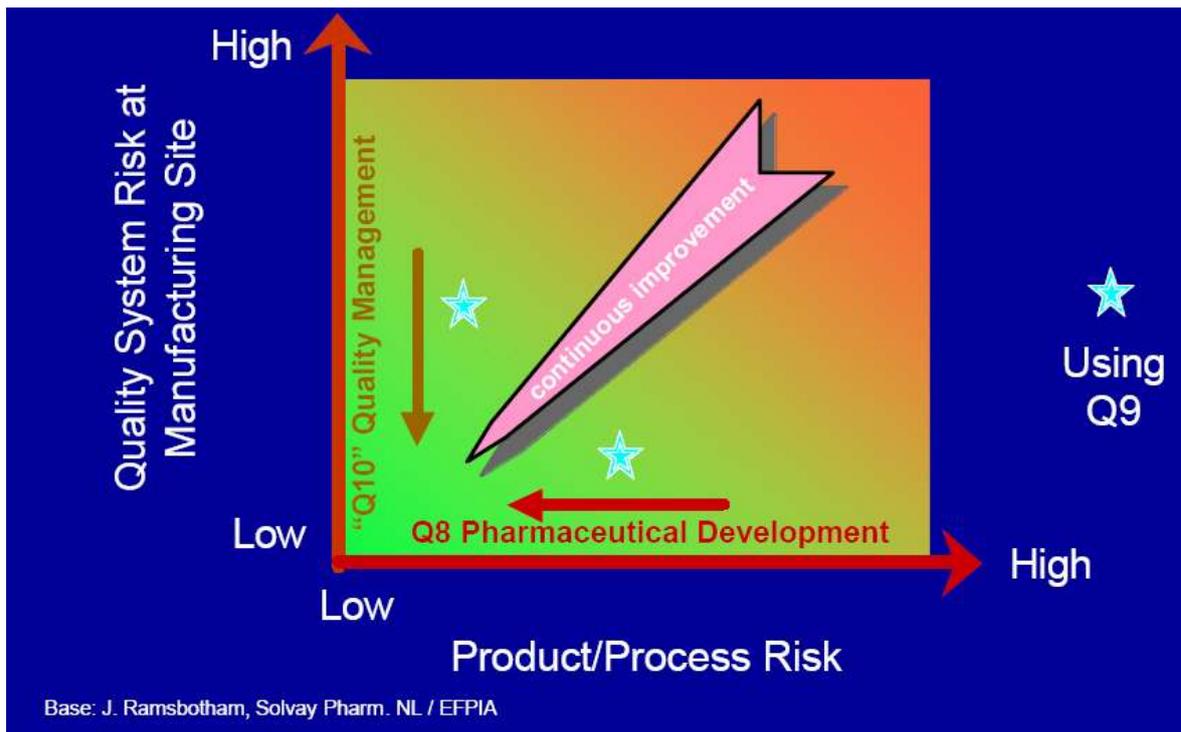


Figure 8 : Lien entre ICH Q8, ICH Q9 et ICH Q10

La figure 8 montre comment l'ICH Q9 interagit avec les ICH Q8 et Q10. En ordonnée, est représenté le risque sur les sites de production, en abscisse, il s'agit du risque relatif au produit ou processus. En Utilisant l'ICH Q9, à savoir les principes du management du risque qualité, dans l'ICH Q10 et l'ICH Q8 on tend vers un risque 0 sur l'ensemble du cycle de vie du produit.

Cette deuxième partie ayant apporté une vue générale et globale de la ligne directrice Q10, les points clés vont être présentés en détail dans la partie III.

PARTIE III :

Les points clés de l'ICH Q10 à développer

Résultats et bénéfices attendus

Cette troisième partie est à la fois consacrée au développement des points clés de ce nouveau guideline, ainsi qu'aux bénéfices et résultats attendus d'une part pour les industriels, mais aussi pour les autorités réglementaires. La partie IV illustrera la mise en œuvre de ces différents points clés.

1. Les points clés de l'ICH Q10

1.1. La responsabilité, ou l'engagement de la direction

Comme dans toutes les exigences des systèmes de management de la qualité décrits dans les normes ISO 9001 et 13485, la direction a un rôle majeur dans la mise en place, la bonne marche, et le suivi du système qualité et de ses différentes recommandations. Outre les normes ISO, les GMP « *Good Manufacturing Practice* » font aussi mention de la responsabilité de la direction.

Selon l'ICH Q10 2.1/2.4, le rôle de la direction est essentiel, il n'est pas mentionnée de « Responsable de la Direction » comme dans l'ISO, on parle ici de *Senior Management*. Le *Senior Management* est un membre au plus haut niveau de la direction. Il doit s'assurer de la mise en place d'un système qualité efficace, répondant aux objectifs qualité. Le *Senior Management* doit s'assurer que les rôles, responsabilités et autorités de chacun soient définis, communiqués et mis en place au sein de l'entreprise.

Dans l'ICH Q10, les actions principales de la direction sont décrites précisément.

Ainsi, la direction :

- Doit participer au développement, à la mise en place et au management du système. Elle doit démontrer son support, son soutien et son implication dans cette action.
- Doit assurer une communication effective et dans les temps. Il s'agit d'une communication « procédurée », suivie, et à tous niveaux de l'entreprise. Cette communication est relative à la qualité du produit, mais aussi au système qualité. Exemple : communication sur l'état d'avancement des projets, les nouveaux projets qui vont être mis en place, le résultat de certaines actions réalisées.

- Est responsable de la définition des rôles et autorités de chacun. De plus, il est nécessaire que ces responsabilités et autorités soient communiquées au sein de l'entreprise.
- Est responsable de la conduite des revues de direction. Au cours de ces revues de direction, les informations relatives aux audits, à la performance des processus, à la qualité des produits seront revus.
- Est responsable du suivi de l'amélioration continue, et de la mise à disposition des ressources adéquates. En effet, la direction doit déterminer les ressources nécessaires pour maintenir l'amélioration continue et le système qualité. Notons que le terme « ressources » est employé ici de façon générale, il regroupe les ressources humaines, financières, matérielles, les locaux et équipements.

1.2. La politique qualité

Politique qualité : Orientations et intentions générales d'un organisme relatives à la qualité telles qu'elles sont officiellement formulées par la direction [12].

Selon l'ICH Q10 2.2, le *Senior Management* doit établir une politique qualité adaptée à la finalité de l'entreprise. Elle doit être définie et communiquée au sein de l'entreprise.

La politique Qualité :

- Doit décrire les orientations, les intentions globales en matière de qualité de la direction ;
- Un des axes doit correspondre à la conformité de la réglementation applicable ;
- Doit faciliter l'amélioration continue du PQS ;
- Doit être comprise et communiquée à l'ensemble du personnel ;
- Doit être revue régulièrement pour une bonne efficacité.

1.3. Les objectifs Qualité

1.3.1. Selon l'ICH Q10 2.3

Objectif qualité : Moyen de traduire la politique qualité et les stratégies dans des activités mesurables [12].

Dans l'ICH Q10, la direction doit s'assurer que les objectifs qualités nécessaires à la mise en œuvre de la politique qualité soient définis et communiqués à tous les niveaux de l'entreprise.

Les objectifs qualité :

- Doivent être soutenus par tous les niveaux appropriés de l'entreprise ;
- Doivent être intégrés dans les objectifs stratégiques de l'entreprise et compatible avec la politique qualité ;
- Doivent pouvoir être mesurés, notamment à l'aide d'indicateurs de performance, dont les résultats doivent être communiqués. Ce point est bien décrit dans les normes ISO mais pas dans les GMP.

Enfin, la direction doit mettre à disposition les ressources nécessaires à la réalisation de ces objectifs.

1.3.2. D'un point de vue pratique

Lors de la définition des objectifs, il faut garder à l'esprit qu'un objectif c'est une orientation, un chiffre, un délai, un secteur, un domaine...

Un objectif doit être *SMART* [30] :

- **Spécifique** : décrit précisément ce qui doit avoir changé.
- **Mesurable** : il sera possible de juger objectivement de l'atteinte de l'objectif, notamment grâce à des indicateurs.
- **Ambitieux** : atteindre l'objectif implique un effort.
- **Réaliste** : c'est-à-dire atteignable avec les moyens disponibles.
- **Temporel** : c'est-à-dire défini dans le temps.

Voici deux exemples d'objectifs :

- Se limiter à un taux de réclamations clients inférieur à 1,5% sur l'année.
- Avoir 99% de nos produits conformes par rapport au besoin pour nos unités de production en France en 2009.

1.4. La revue de Direction

1.4.1. Selon l'ICH Q10 5.6

Revue de Direction : Examen entrepris pour déterminer la pertinence, l'adéquation et l'efficacité de ce qui est examiné à atteindre les objectifs définis [12].

Absente dans les GMP, la revue de direction a une place prépondérante dans le projet ICH Q10, comme dans l'ISO d'ailleurs. Le *Senior Management* est responsable de sa mise en place afin de veiller à la conformité et à l'efficacité du système qualité. La direction doit évaluer les conclusions de ces revues de direction relatives à la performance des procédés, à la qualité des produits et au système qualité pharmaceutique.

1.4.2. D'un point de vue pratique

Lors d'une revue un certain nombre de thèmes doivent être examinés. Il s'agit d'un outil permettant une réorientation de l'organisme en fonction des résultats. La politique qualité peut notamment être révisée lors de ces revues de direction.

Au cours de ces revues de direction, un point sera fait sur les audits qualités, les actions d'amélioration, les évolutions pouvant concerner le système de management de la qualité ainsi que les recommandations d'amélioration. A la suite de ces revues un bilan des décisions d'amélioration et des besoins en ressources, sera réalisé.

Ces revues de direction doivent impliquer toutes les directions (Ressources humaines, Direction Commercial, Direction des Affaires Financières, Direction Qualité, Production...).

Elles se déroulent une à deux fois par an, sur une demi-journée généralement. Lors de ces revues de direction, il est important de garder une vision globale de l'entreprise.

1.5. Le Manuel Qualité

1.5.1. Selon l'ICH Q10 1.8

Manuel Qualité : Le Manuel Qualité est un document spécifiant le Système de Management de la Qualité d'un organisme [12].

Le manuel qualité est une présentation du système qualité de l'entreprise, l'essentiel demeurant dans la mise en place de ce système qualité au sein de l'entreprise.

Le manuel qualité doit inclure :

- La politique qualité ;
- Le champ d'application du système qualité pharmaceutique ;
- Les processus du PQS, leurs séquences, interactions et interdépendances. Une carte des processus peut être utilisée pour faciliter la vision globale du système qualité pharmaceutique ;
- Les responsabilités de la direction.

1.5.2. D'un point de vue pratique

Le manuel qualité doit être remis à jour en fonction des besoins de l'entreprise. Il peut aussi être utilisé comme un outil de communication auprès des fournisseurs et clients de l'organisme. L'ensemble du personnel doit avoir pris connaissance du contenu de ce manuel qualité, celui-ci peut par exemple être à disposition sur le site intranet de l'entreprise.

Celui-ci doit comprendre les éléments indiqués, mais aussi d'autres éléments tels que la présentation de l'entreprise, sa situation, la concurrence, son domaine d'activité, ses produits, ses marchés, ses objectifs commerciaux.

Plusieurs présentations du manuel qualité sont possibles : version électronique, version papier, ou encore sous forme de plaquette. Le manuel qualité peut être un véritable ouvrage de plusieurs dizaines de pages, mais il peut aussi se présenter sous la forme d'une plaquette cartonnée de quatre à cinq pages avec de nombreux renvois.

Il doit être « procéduré », c'est-à-dire qu'il doit rentrer dans le système de gestion documentaire de l'entreprise sous la forme d'une procédure. D'autre part, sa mise à jour doit être contrôlée. Une liste de diffusion en interne doit exister et être remise à jour systématiquement. Sa diffusion en externe est limitée.

1.6. La surveillance 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 approuvés.

1.7. La gestion des changements de propriété du produit

Selon l'ICH Q10 2.8, lors des changements de propriété de produit (par exemple lors d'acquisitions), la direction devrait en considérer la complexité et s'assurer que :

- Les responsabilités en cours sont définies pour chaque société impliquée;
- Les informations nécessaires sont transférées.

1.8. Amélioration continue de la performance des procédés et de la qualité des produits (ICH Q10 3)

William Edwards Deming dit : "Commençons par améliorer ce que nous savons faire, mais pas encore assez bien. Ensuite nous innoverons. Mais pas l'inverse"

Le principe de la roue de Deming [figure 9], que lui-même appelle le cycle de Shewhart (en hommage à Walter A. Shewhart, statisticien Américain à l'origine du concept), est de procéder à une amélioration, de vérifier que le résultat obtenu correspond à l'attente, qu'il est stable, et de recommencer [31].

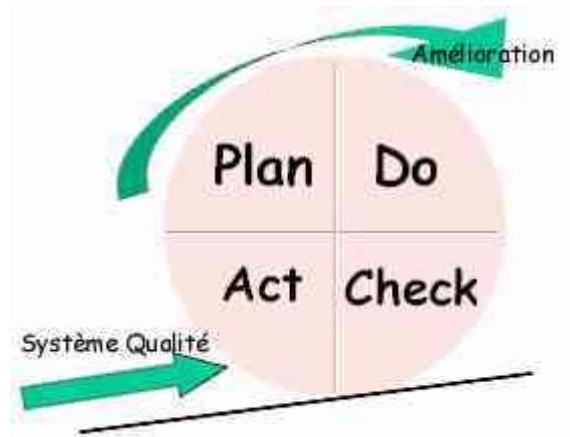


Figure 9: La roue de Deming

La roue symbolique de Deming est divisée en 4 secteurs :

- **PLAN (P)** : Définir les objectifs, la façon dont on va les atteindre, l'échéancier.
- **DO (D)** : Former puis exécuter.
- **CHECK (C)** : Vérifier que les objectifs visés sont atteints.

Sinon mesurer l'écart, comprendre ce qui s'est passé.

- **ACT (A)** : Prendre les mesures correctives pour arriver au résultat et s'assurer que cet acquis demeurera stable.

De tour de roue en tour de roue, l'entreprise monte la pente des améliorations. La partie ACT (à traduire par "réagir") est le cliquet anti-retour que nous avons naturellement tendance à négliger.

Les quatre « systèmes socles » de cette amélioration sont :

1. La performance des procédés et la maîtrise de la qualité du produit ;
2. Les CAPA « *Corrective Actions and Preventive Actions* » ;
3. La maîtrise des changements « *Change Control* » ;
4. La revue de la performance des procédés et de la qualité du produit. Ce dernier point rassemble les revues qualités produits. Ces revues qualités produits se font par thème ou par famille de produits.

1.8.1. La performance des procédés et la maîtrise de la qualité des produits

Selon l'ICH Q10 3.2.1, l'entreprise doit planifier et mettre en œuvre un système de surveillance de la performance des procédés et de la qualité des produits pour prouver qu'un état de contrôle est maintenu. Il permettra d'identifier les zones d'amélioration continue de la qualité.

Le système de surveillance doit :

- Utiliser la **gestion du risque qualité relatif** :
 - Au produit fini
 - Au principe actif
 - A l'excipient
 - Aux articles de conditionnement
 - Aux bâtiments
 - Aux équipements
 - Aux contrôles en cours
 - Aux spécifications des produits
 - Aux méthodes de contrôle et leur fréquence
 - A leur maîtrise : la stratégie de contrôle doit faciliter la mise en place d'actions correctives et préventives.
- Offrir des outils de gestion des données et l'analyse statistique ;
- Analyser et indiquer que l'ensemble des opérations est sous-contrôle ;
- Identifier les origines des dérives des procédés et de la qualité du produit ;
- Inclure le Feedback issu des réclamations clients, des rejets de produits, des non-conformités, des rappels de lots, des déviations, des audits, des inspections et de leurs écarts ;
- Offrir la connaissance pour une meilleure compréhension des procédés, enrichir l'espace de développement ;
- Etablir des approches innovantes pour la validation des procédés.

Voici quelques exemples d'application du système de surveillance de la performance des procédés et de la qualité des produits tout au long du cycle de vie du produit :

- En développement :

La gestion du risque qualité et sa surveillance conduite durant toute la durée du développement peut servir à établir une stratégie de contrôle durant la production.

Cette gestion peut servir de la même manière, pour la détermination des dangers et des risques en transfert de technologie.

- En transfert de technologie :

La préparation des lots pilotes et d'une industrialisation peut fournir des premières indications sur la performance des procédés, et permettre une intégration réussie.

Elle peut aussi être utile pour définir une stratégie de contrôle.

- Lors de la production :

Un bon système de surveillance de la qualité des produits et de la performance des procédés, doit permettre un bon état de contrôle et l'identification des secteurs d'amélioration. Ceci permettra de réagir directement à la source.

- Lors de la commercialisation :

Les essais de stabilité, ainsi que les actions appropriées au regard des réglementations nationales doivent être assurés.

Tous ces éléments comme le taux de réclamations, les retours et les incidents graves doivent figurer pour une partie des éléments d'entrée des revues de direction.

1.8.2. Les CAPA « *Corrective Actions and Preventive Actions* »

1.8.2.1. Selon l'ICH Q10 3.2.2

L'entreprise pharmaceutique doit avoir un système d'implémentation des actions correctives et préventives résultant, des enquêtes de satisfaction, des rapports d'inspections et d'audits, des rappels des lots, des produits non-conformes... Une approche structurée doit être mise en place pour déterminer la véritable cause. Le niveau d'effort de l'investigation doit être en rapport avec le niveau de risque, conformément à l'ICH Q9.

Voici quelques exemples d'application du système d'actions préventives et correctives tout au long du cycle de vie du produit :

- En développement :

Le produit ou la variabilité des procédés sont explorés. Le système des CAPA est utile si les actions correctives et préventives sont incorporées dans la conception et le procédé de développement.

- En transfert de technologie :

Le système CAPA peut être utilisé comme un système efficace pour le retour d'information, la modification ou le contrôle d'un procédé utilisant des résultats prévus, et l'amélioration continue.

- Lors de la production :

Le système CAPA doit être utilisé, et l'efficacité des actions doit être mesurée.

- Lors de la commercialisation :

Les CAPA permettent d'utiliser les résultats de certains produits et de les « impacter » à d'autres. En effet, le système des CAPA permet d'acquérir de l'expérience pour d'autres produits.

1.8.2.2. D'un point de vue pratique

Il est nécessaire de proposer des actions préventives régulièrement. Cependant, mieux vaut mettre moins d'actions en place, et être sûr qu'elles soient mises en place.

1.8.3. La maîtrise des changements

Selon l'ICH Q10 3.2.3, l'innovation, l'amélioration continue, les données de sorties du contrôle de la performance des procédés et de la qualité des produits, ainsi que les CAPA conduisent le changement. Pour évaluer, approuver et mettre en œuvre ces changements correctement, une société doit avoir un système de gestion de changement efficace.

Le système de gestion des changements assure que l'amélioration continue est entreprise d'une façon opportune et efficace. Il doit fournir un haut degré d'assurance qu'il n'y a aucune conséquence fortuite au changement.

Le système de gestion de changement doit inclure le suivi approprié à chaque étape du cycle de vie du produit :

- La gestion du risque qualité devrait être utilisée pour évaluer des changements proposés. Le niveau d'effort de l'action mise en place doit être proportionnel au niveau de risque.
- Les changements proposés doivent être évalués quant à l'autorisation de mise sur le marché, en incluant l'espace de conception, et/ou le produit actuel et la compréhension du procédé.

Il devrait y avoir une évaluation pour déterminer si un changement est exigé conformément aux exigences régionales. Comme exposé dans l'ICH Q8, travailler dans l'espace de conception n'est pas considéré comme un changement (d'un point de vue réglementaire). Cependant, d'un point de vue du système qualité pharmaceutique, tous les changements devraient être évalués par le système de gestion de changement d'une société.

- Les changements proposés doivent être évalués par des experts ayant la connaissance de secteurs appropriés tels que le développement pharmaceutique, la fabrication, la qualité, les affaires réglementaires, afin de s'assurer que le changement est techniquement justifié. Ainsi, des critères d'évaluation pour un changement proposé devraient être mis en place.
- Après la mise en œuvre, une évaluation du changement doit être entreprise pour confirmer que les objectifs de changement ont été réalisés et qu'il n'y a aucun impact délétère sur la qualité de produit.

Voici quelques exemples d'application du système de maîtrise des changements tout au long du cycle de vie du produit :

- En développement :

Le changement est une partie inhérente du procédé de développement et doit être documenté. La formalisation de la maîtrise des changements doit être compatible avec l'étape du développement pharmaceutique.

- En transfert de technologie :

Une traçabilité forte doit être effectuée durant cette phase qui s'appuie sur une connaissance et une gestion des risques formalisées.

- Lors de la production :

La mise en place d'un système de maîtrise des modifications est obligatoire. Le service qualité doit en manager les aspects, toujours basé sur la connaissance et la gestion des risques. Le comité de changement doit représenter toutes les compétences techniques, scientifiques, réglementaires voire commerciales de l'entreprise.

- Lors de la commercialisation :

Tout changement d'un produit par rapport à sa présentation initiale, doit faire l'objet d'une demande et d'un enregistrement en bonne et due forme.

1.8.4. Revues relatives à la qualité produit et à la performance des procédés

1.8.4.1. Selon l'ICH Q10 3.2.4

Ces revues doivent fournir l'assurance que la performance des procédés et la qualité du produit sont gérées tout au long du cycle de vie du produit.

Ces revues peuvent être de différentes natures, différentes fréquences et différents niveaux. Ces paramètres dépendront de la taille et du caractère complexe de chaque entreprise. Celles-ci devront faire l'objet d'une communication opportune et efficace.

Le système de gestion des revues doit inclure :

- Les résultats d'inspections, audits, et autres évaluations et engagements faits par les autorités réglementaires;
- Les revues périodiques doivent inclure:
 - La mesure de la satisfaction de client au travers des réclamations et rappels notamment par la mise en œuvre d'enquête de satisfaction;
 - Les résultats du contrôle de la performance des procédés et qualité de produit, notamment par la mise en place d'indicateurs ;
 - L'efficacité de la gestion des changements.
- Le suivi des actions décidées lors des précédentes revues.

Le système de gestion des revues doit identifier des actions appropriées, telles que :

- Des améliorations des produits et des procédés ;
- La mise en adéquation des ressources ;
- La connaissance et la communication.

Voici quelques exemples d'application du système des revues relatives à la qualité produit et à la performance des procédés tout au long du cycle de vie du produit :

- Phase de développement :

S'assurer de l'adéquation du produit et de son développement.

- Phase de transfert de technologie :

S'assurer du passage à la phase industrielle.

- Phase de production :

La revue permettra de finaliser l'amélioration continue.

- Phase de commercialisation :

La revue permettra d'étudier les données de stabilité et celles des réclamations (et autres informations telles que les rappels de lots...).

1.8.4.2. D'un point de vue pratique

1.8.4.2.1. La mesure de la satisfaction du client

Satisfaction du client : perception du client sur le niveau de satisfaction de ses exigences, à savoir ses besoins ou ses attentes formulées, habituellement implicite ou imposés [15].

L'enquête de satisfaction est un outil permettant l'évaluation régulière de la satisfaction des clients en mesurant l'écart entre la qualité perçue et la qualité attendue.

L'élaboration de l'enquête satisfaction s'articule autour des différents moments [32] :

1. Définir les préalables :

La mesure de la satisfaction du client ne peut pas s'effectuer uniquement à travers des réclamations et des rappels de lots, c'est insuffisant. Pour évaluer une satisfaction de façon objective, un ensemble de mesures comprenant l'analyse des réclamations, leur taux de récurrence, une étude de la satisfaction globale réalisée sur un ensemble de la clientèle (ou échantillon représentatif), des rapports de la force de vente doivent être analysés.

Il s'agit de mettre en place une équipe projet, et de nommer un responsable d'enquête. Cette équipe agira de façon transversale dans l'entreprise, et communiquera les résultats aux instances chargés de la mise en place des actions d'amélioration.

L'objectif de l'enquête doit être clairement identifié, dans notre cas il s'agit de mesurer un niveau de satisfaction du client, à savoir l'opinion d'un client résultant de l'écart entre sa perception du produit ou du service consommé et ses attentes.

Concernant la méthodologie à appliquer, il n'y a pas d'enquête satisfaction standard. Dans notre cas, l'équipe projet doit déterminer le type d'échelle qu'elle va utiliser pour mesurer la satisfaction.

2. Identifier les attentes des clients
3. Elaborer le questionnaire
4. Administrer le questionnaire
5. Analyser les données recueillies
6. Communiquer les résultats

Cependant, une enquête de satisfaction lancée seule, même à grande échelle, n'est pas suffisante. En effet, le taux de réponse n'est pas toujours suffisant, les réponses peuvent se présenter « forcées ».

1.8.4.2.2. Les indicateurs

La mise en place d'indicateurs permet de conclure sur la performance des procédés et la qualité des produits.

Un indicateur : Donnée objective qui décrit une situation du strict point de vue quantitatif.

Il existe différents types d'indicateurs [33] :

- **Les indicateurs de résultats :** ces indicateurs sont positionnés sur l'objectif, ils permettent de savoir à tout moment si la cible est atteinte ou non.
Exemple : le pourcentage de client satisfait.
- **Les indicateurs de moyen :** ils sont positionnés sur les actions qui contribuent le plus à l'atteint de l'objectif.
Exemple : le nombre de réclamations prises en charge, ou encore la durée d'attente au téléphone.

- **Les indicateurs sentinelles** : ce sont des signaux d’alarme enregistrés de manière systématique, ils doivent déclencher une analyse approfondie des causes et une action corrective rapide quand ils apparaissent. On peut les rapprocher d’une valeur seuil à ne pas dépasser.

Méthode de construction des indicateurs [34] :

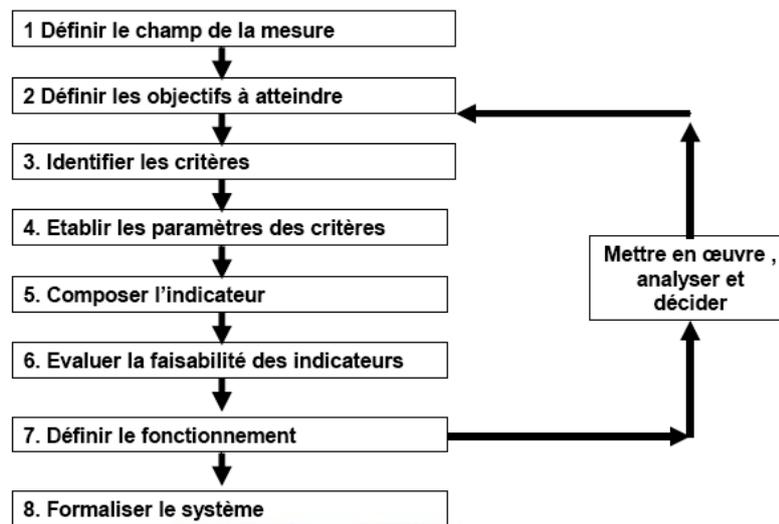


Figure 10: Schéma général d'élaboration d'un système de mesure

- **Définir le champ de la mesure** :

Sur quoi veut-on faire porter la mesure ? Quel est le cadre, quelles sont les limites de la mesure ? Par exemple, application à un service de l’entreprise.

Exemple : le traitement des commandes.

- **Déterminer les objectifs à atteindre** :

Que cherche-t-on à atteindre ? Que cherche-t-on à faire dans le champ choisi ?

Exemple : Livrer les commandes dans les délais.

- **Identifier les critères ou les variables** :

Qu’est ce qui permet de faire le point par-rapport aux objectifs ? Que peut-on suivre pour savoir où on en est par-rapport à l’objectif ? Quels sont les éléments qui permettent de caractériser les objectifs ? Quels sont les éléments qui risquent de compromettre l’atteinte des objectifs ?

Exemple : Pour atteindre l’objectif, la livraison devra être conforme au délai annoncé.

- **Etablir les paramètres des critères :**

Que peut-on mesurer sur le critère dont on veut suivre l'évolution ?

Exemple : On peut suivre le nombre de commandes livrées dans les délais.

- **Composer les indicateurs :**

Il faut transcrire en données chiffrées les paramètres des critères choisis. Un indicateur se présente sous la forme d'un taux, d'un rapport, d'une notation, d'un indice...

Exemple : sur une période donnée, mesurer le nombre de commandes livrées dans les délais par rapport au nombre de commandes totales.

- **Valider les indicateurs sélectionnés :**

A la lecture de mes indicateurs, suis-je vraiment capable de faire le point sur le champ choisi par rapport aux objectifs fixés.

- **Formaliser le système :**

Notamment par la mise en place, d'une fiche d'identité de l'indicateur récapitulant le libellé de l'indicateur, sa nature, le champ de la mesure, la procédure et périodicité de recueil, les intervenants, l'objectif, le niveau de performance actuel et la cible.

Les points importants pour sélectionner les indicateurs :

- La collecte des données doit être facile à réaliser ;
- Les indicateurs doivent être accessibles et conviviaux ;
- Les indicateurs doivent être faciles à comprendre et pertinents ;
- Les indicateurs doivent être exploitables.

Les caractéristiques d'un bon indicateur [35] :

- Accepté ;
- Sensible et précis ;
- Motivant, stimulant ;
- Cohérent avec les autres indicateurs ;
- Centré sur la satisfaction du client.

Format d'un indicateur [35] :

- Comptage : Nombre avec unités (€, prêts, mètre linéaire, m²,...).
- Proportion : fraction plutôt utilisée pour des petits échantillons (4/5 ; 1/10).
- Taux : pourcentage d'un ensemble (23% du budget, 5% des étudiants,...).
- Ratio : rapport entre quantités d'unités différentes (budget / effectif, document / étudiant,...).
- Notation : appréciation obtenue par grille ou loi (A/B/C, 12/20...).
- Indice : traduction arithmétique sans dimension (indice INSEE 100, CAC 40,...).

Représentation graphique d'un indicateur [35] :

- Histogramme : Visualiser une répartition d'une population selon des intervalles réguliers.
- Barre- graphes : Visualiser une comparaison de résultats et leur évolution dans une période donnée.
- Nuage de points : permet de visualiser et d'identifier (ou non) une dispersion entre 2 variables, et d'analyser et de suivre les écarts par rapport aux prévisions.
- Courbe : permet de visualiser l'évolution d'un paramètre, avec la possibilité d'être comparé avec des valeurs référentes (objectif à atteindre, valeurs antérieures,...).
- Radar : permet de visualiser une situation à un instant donné, plusieurs critères avec des valeurs mesurées et des valeurs référentes (maximales, minimales, objectif à atteindre,...).
- Camembert : permet de visualiser une répartition entre différents critères (% ou nombre) par rapport à l'ensemble (100% ou total).

1.9. Amélioration continue du Système Qualité Pharmaceutique

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

1.9.1. La gestion des revues du système qualité pharmaceutique

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 :

- L'atteinte des objectifs du système qualité pharmaceutique.
- L'évaluation des indicateurs de performance qui peuvent être utilisés pour contrôler l'efficacité du système de management pharmaceutique de la qualité comme :
 - Réclamation, déviation, CAPA, le système de gestion des changements
 - Retour d'information sur activités externalisées;
 - L'auto-évaluation incluant des évaluations de risque, les audits...
 - Évaluations externes comme inspections réglementaires et audits clients.

1.9.2. Le contrôle des facteurs internes et externes pouvant impacter le système qualité pharmaceutique

Selon l'ICH Q10 4.2, la surveillance des facteurs pouvant impacter le système qualité peut inclure :

- De nouvelles réglementations ;
- De nouvelles normes ;
- De nouveaux guides ;
- Des innovations (Ex : technologiques...);
- Des changements importants de stratégie et des objectifs de l'entreprise ;
- Changements des propriétés du produit.

1.9.3. Les résultats de la revue et du contrôle du système qualité pharmaceutique

Selon l'ICH Q10 4.3, Les résultats de la revue du système qualité pharmaceutique et du contrôle de facteurs internes et externes peuvent inclure :

- Les améliorations relatives au système qualité pharmaceutique ;
- Les allocations en ressources, et en formation ;
- Les révisions de la politique et des objectifs qualité ;
- Une communication opportune et efficace sur les résultats de la revue et sur les différentes actions résultantes.

2. Résultats et bénéfices attendus

D'après des formations et discussions sur l'ICH Q10, la ligne directrice Q10 de l'ICH apporte à la fois des bénéfices pour les industriels de l'industrie pharmaceutique, mais aussi pour les autorités réglementaires.

Pour les industriels :

- Un système complet et cohérent intégrant les GMP.
- Un lien complet avec le développement des produits et la gestion des risques qualité.
- Un ensemble performant de systèmes de surveillance de la qualité du produit, des procédés et de la gestion globale de la qualité.
- Une réactivité forte et immédiate avec ces systèmes.
- 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 maîtrisés et aux diminutions de réclamations, de retours ou de rappels de lots.
- Une « satisfaction » clients, professionnels de la santé ou patients sensibles
- Une facilitation de l'innovation et de l'amélioration continue.

Enfin...

- Un système unique de référence pour de mêmes activités de santé lorsqu'il sera appliqué partout dans le monde.
- Une évaluation de la conformité réglementaire de l'entreprise juste et égale pour tous les clients et les autorités de santé...

Pour les autorités :

- Un système cohérent et global.
- Un système qui intègre de nouveaux concepts qui faisaient défaut ou insuffisamment développés dans les préconisations de systèmes existants : Besoins

du patient, politique et objectifs qualité, revue de direction, communication, amélioration continue, surveillance de la qualité du produit des procédés et du système.

- Référentiel unique à terme pour un ensemble d'acteurs.
- Evaluation plus aisée et plus « égale » de la maîtrise du système.
- « Entrées possible » dans l'entreprise par les risques identifiés et peu maîtrisés.
- Un suivi certainement plus facile après une première inspection pour ces autorités.

Au travers de cette partie, nous avons présenté les points essentiels de ce nouveau guideline. Une question se pose alors : Comment effectuer sa mise en œuvre pratique au sein d'une entreprise ? Ceci sera l'objet de la partie IV de ce travail.

PARTIE IV :

Migration du système en place vers la vision ICH Q10 :

Exemple du

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies

-LFB-

1. Introduction

Mon stage de fin d'étude au LFB m'a permis d'être complètement intégrée à la direction qualité, et plus particulièrement à l'équipe du système de management de la qualité (SMQ). A mon arrivée, le LFB est dans une démarche de mise en place d'un SMQ basé sur l'ISO 9001:2000. Mes missions de stage sont au cœur de la mise en place de ce nouveau SMQ, l'objectif étant de doter le LFB d'un système de qualité global. En effectuant des recherches, je prends connaissance de l'ICH Q10, de ses objectifs et de son champ d'application. C'est donc naturellement, que ma maitre de stage et moi-même, nous nous posons la question de l'évolution du système qualité actuellement en place au LFB, vers l'application de l'ICH Q10.

Après une première partie consacrée à une présentation générale du LFB, la seconde partie présentera l'état actuel du système de management de la qualité (SMQ) en place au LFB. Enfin, la troisième partie sera destinée à une étude sur la mise en place de l'ICH Q10 au LFB en capitalisant les données existantes.

2. Le Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies

2.1. Généralités

Le LFB est l'un des premiers laboratoires européens dans la fabrication et la commercialisation des médicaments dérivés du plasma humain, et un acteur clé dans le domaine des biotechnologies en France.

500 000 patients sont traités chaque année par les médicaments dérivés du plasma du LFB, dans le cadre de la prise en charge de 80 pathologies graves et parfois rares.

Centré sur les médicaments biologiques et biotechnologiques, le LFB est un groupe entièrement biopharmaceutique [figure 11]. Membre du G5 (Association qui regroupe IPSEN, Pierre Fabre, Sanofi-Aventis et Servier), ce groupe est composé d'une holding de deux filiales spécialisées (LFB Biomédicaments et LFB Biotechnologies), et de plusieurs filiales à l'étranger.

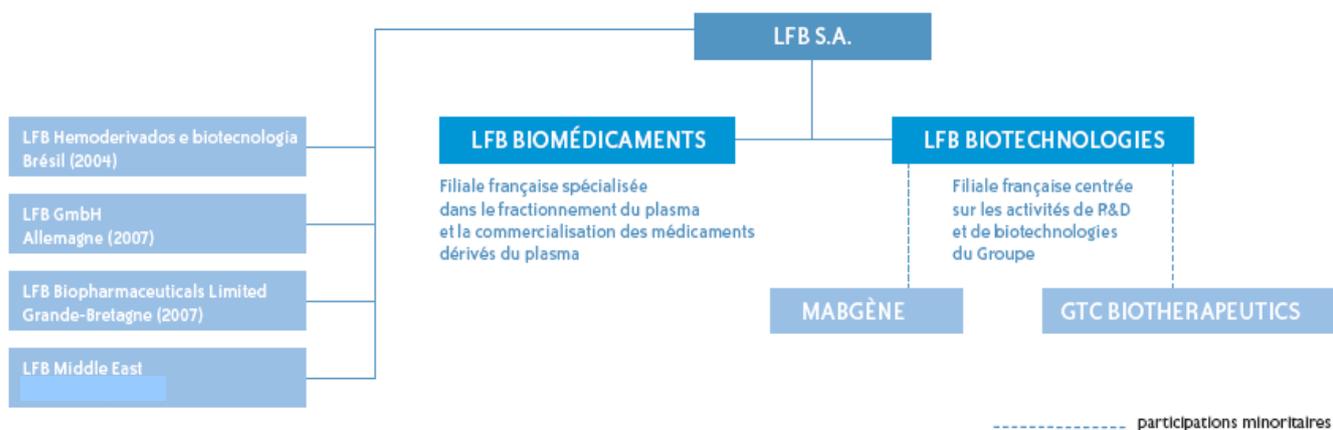


Figure 11 :Le groupe LFB en 2009

LFB Biomédicaments détient, conformément à la l'ordonnance du 28 juillet 2005, le droit exclusif de fractionnement du plasma issu du don bénévole et collecté par l'EFS (Etablissement Français du Sang) sur le territoire national.

LFB Biotechnologies concentre les activités de Biotechnologie du groupe, ainsi que la recherche et le développement de nouveaux médicaments [36].

2.2. Les Clients

Le LFB approvisionne les établissements de soins nationaux et répond en permanence aux besoins des patients atteints de pathologies graves et parfois très rares.

L'entreprise compte aujourd'hui plus de 1700 clients, tels que les pharmacies à usage intérieur et les grossistes répartiteurs.

2.3. Le LFB en quelques chiffres

- 322 M€ de chiffre d'affaires en 2008.
- 20% de croissance en 2007.
- 3ème laboratoire à l'hôpital en France.
- 19 médicaments.
- 1383 collaborateurs.

2.4. Les activités

2.4.1. Les médicaments dérivés du plasma

Le LFB produit ses médicaments dans un cadre réglementaire fort, avec des normes et des règles strictes liées à la fabrication des médicaments dérivés du plasma, auxquelles s'ajoutent des règles spécifiques liées à la fabrication de médicaments injectables. Les médicaments du LFB, généralement utilisés dans la prise en charge de patients atteints de pathologies graves, bénéficient des plus hauts standards de qualité. Les médicaments dérivés du plasma du LFB sont issus notamment des dons bénévoles de sang total et de plasma collectés sur le territoire national.

Le LFB c'est 19 médicaments regroupés au sein de 3 gammes :

- L'Immunologie

Il s'agit de la première gamme du laboratoire. TEGELINE[®], destiné au traitement des déficits immunitaires, est le premier médicament du laboratoire. Cependant, la concurrence ne manque pas, notamment de la part du suisse Octapharma ou des américains CSL Behring et Baxter.

- L'hémostase

Le LFB ne revendique que 15 % du marché français, face à l'allemand Bayer, au danois Novo Nordisk ou aux américains Baxter et Wyeth.

La gamme hémostase a connu une nette progression en France, particulièrement marquée pour FACTANE[®], indiqué dans le traitement de l'hémophilie A. WILFACTIN[®], facteur von Willebrand, reconnu comme étalon international, réalise également une progression significative dans le cadre d'un plus grand recours à la prophylaxie en dehors de périodes hémorragiques sévères.

- Anesthésie-réanimation

Malgré une concurrence importante, VIALEBEX[®], albumine humaine, est le premier médicament de la gamme.

ALFALASTIN[®], Alpha-1 antitrypsine, indiqué lors d'un déficit rare avec emphysème pulmonaire, est le seul médicament disponible, pour cette indication, sur le marché français. Les autres médicaments de la gamme ont réalisés une croissance de 11%.

2.4.2. Les activités internationales du LFB

Le LFB s'ouvre à l'international, le chiffre d'affaire réalisé en 2007 a augmenté de 42% par rapport à 2006. L'exportation de produits finis représente l'essentiel de l'activité.

Le LFB intervient aussi dans [36] :

- L'activité de fractionnement pour le compte de tiers, avec notamment un contrat de fractionnement du plasma brésilien.
- Contrat de transfert de technologies au Brésil pour la construction d'une unité de fractionnement.

2.4.3. La recherche et le développement

La politique de recherche et développement du LFB est structurée selon 5 axes principaux :

- Garantir la sécurité biologique des médicaments dérivés du plasma ;
- Développer des procédés innovants ;
- Renforcer la présence du LFB dans les Biotechnologies ;
- Concentrer les efforts de recherche ;
- Enregistrer de nouvelles indications thérapeutiques, développer les produits à l'international ;

De la conception de la molécule à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), la Recherche et Développement du LFB s'appuie sur une organisation qui mobilise plus de 230 personnes.

3. Le système de management de la qualité en place au LFB

Pour délivrer ces dispositifs médicaux à titre gratuit, le LFB est dans l'obligation d'être certifié ISO 13485:2003, norme spécifique à l'industrie des dispositifs médicaux.

En 2003, lors du renouvellement de certification et de l'évolution de la norme ISO 13488:98 vers la norme ISO 13485:2003, le LFB profite de ce changement pour proposer une démarche de mise en place d'un système qualité selon l'ISO 9001:2000.

En octobre 2003, le comité exécutif a décidé de mettre en place un système de management de la qualité selon le référentiel ISO 9001:2000. Ce projet est appelé au sein de l'entreprise « Projet SMQ ».

3.1. La norme ISO 9001:2000 et l'approche processus

Les normes ISO 9000, sorties en 1987, actualisées en 1994 et totalement réécrites en 2000, donnent des directives en matière d'organisation qui doivent permettre à une entreprise de garantir la prise en compte de la satisfaction des besoins de ses clients. Les versions 1987 et 1994 de ces normes étaient procédurières, basées sur l'obligation de mettre en place des schémas d'organisation rigides. La version 2000, par contre, rebaptisée par ailleurs système de management de la qualité n'impose plus de schémas rigides, mais un modèle ouvert et unique : l'approche processus.

Cette norme est actuellement l'un des guides les plus utilisés en matière de management de la qualité. Démystifions de suite ce terme savant « système de management de la qualité ou SMQ ». Ce terme est complètement équivalent et peut donc tout à fait être remplacé par organisation qualité ou même organisation tout court.

L'approche processus est une méthode d'analyse ou de modélisation. Elle consiste à décrire de façon méthodique une organisation ou une activité, généralement dans le but d'agir dessus. L'approche processus est une méthode d'organisation, de management, on parle d'ailleurs de management par les processus.

Le management par les processus est une démarche transversale de décloisonnement qui prend le « monde du client » comme référentiel, en rappelant que la satisfaction du client est la raison d'être de l'entreprise. Cela consiste à reconsidérer et valider tout ce que fait l'entreprise par-rapport aux besoins du client, de l'aval vers l'amont [37].

Cela permet [37] :

- d'obtenir la satisfaction du client par une meilleure performance dans tous les domaines (qualité, délais, service, coût...) ;
- de supprimer les tâches sans valeur ajoutée, inutiles ou redondantes ;
- d'obtenir la satisfaction des salariés par des descriptions de poste plus claires, une gestion des compétences améliorées, une augmentation de l'autorité individuelle...

3.2. La mise en œuvre d'une démarche qualité selon le référentiel ISO 9001:2000

La mise en œuvre sera, dans un premier temps, présentée de manière synthétique et schématique au travers de deux figures. L'objectif étant d'avoir une vision d'ensemble sur la mise en place de la démarche qualité au LFB. Dans un deuxième temps, nous détaillerons chaque point du projet, en apportant des données théoriques et pratiques.

3.2.1. Une vision globale de la démarche qualité

Cette partie est consacrée à une vision synthétique et schématique de l'historique du « projet SMQ » [figure 12], et de ses objectifs 2008 [figure 13]. Les points essentiels, en bleu sur les deux figures, seront développés par la suite.

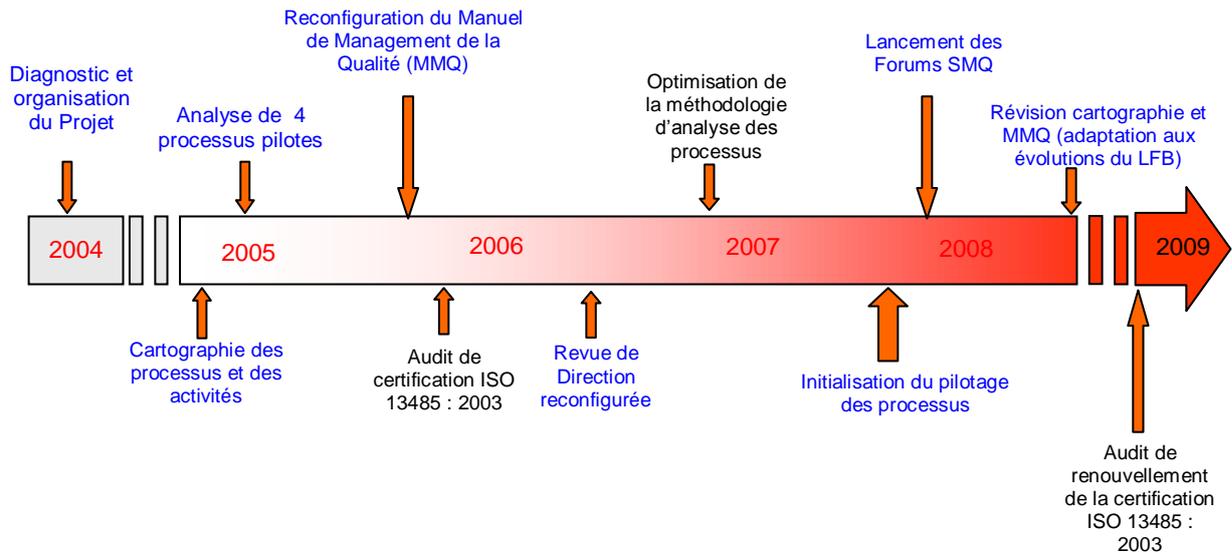


Figure 12 : Extrait des réalisations du projet SMQ

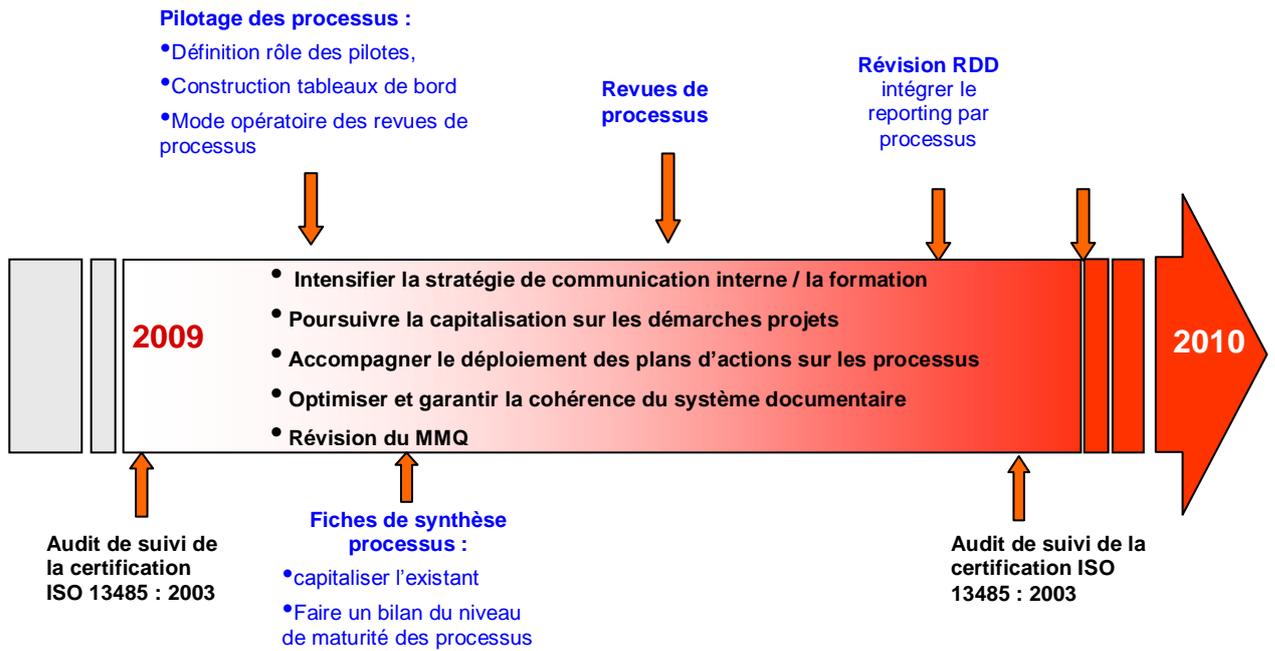


Figure 13 : Les objectifs 2009 du SMQ

3.2.2. Détail des points essentiels de mise en œuvre de la démarche qualité

3.2.2.1. Diagnostic et organisation du projet

Le LFB a fait le choix de se faire accompagner par un consultant sénior, spécialisé dans le management des organisations, pour mettre en place le SMQ.

La sélection du cabinet de consultant réalisée, le projet a débuté par une rencontre avec les différents managers du LFB pour leur présenter les grandes lignes du projet SMQ. Puis, une méthodologie de mise en œuvre, répondant aux besoins du LFB, a été mise au point.

Pour mener à bien ce projet, un chef de projet ainsi qu'un comité de pilotage ont été créés [figure 14].

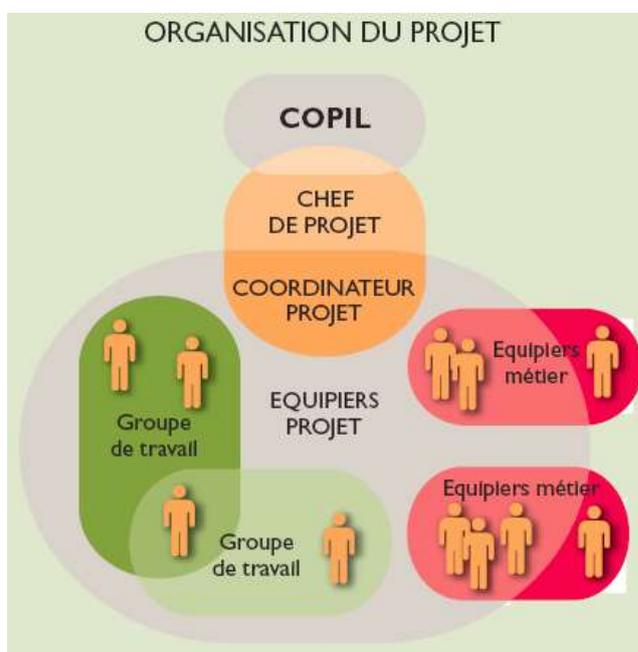


Figure 14 : Les ressources du SMQ

Le **COmité de PIlotage (COFIL)** est l'instance d'arbitrage et de décision. Il statue sur les orientations du projet et valide les résultats des groupes de travail.

Le **chef de projet** garantit le bon déroulement du projet. Le directeur Qualité, assume cette responsabilité.

Le **coordinateur projet** centralise les données et informations. Cette fonction revient au responsable du service SMQ.

L'équipe projet est composée du chef de projet et des équipiers projet. Elle fait avancer le projet lors des groupes de travail. Elle met en œuvre des méthodologies d'analyse et produit des livrables.

Certains équipiers projet peuvent intervenir en tant qu'équipier métier. Ils représentent leur domaine. Ils sont force de proposition et apportent leur expertise dans les groupes de travail auxquels ils collaborent. Dans chaque Groupe d'Analyse des Processus (GAP) est défini un coordinateur GAP.

L'équipe projet comprend, à ce jour, 3 personnes LFB et 2 consultants séniors. 81 personnes ont d'ores et déjà collaborées au projet.

Deux consultants qualité sénior accompagnent le projet SMQ. Ils aident à structurer la démarche et apportent les outils et les méthodes nécessaires à la mise en place du SMQ.

Le déploiement du projet est organisé lors des revues de projet bimensuelles.

Ces revues de projet permettent de faire le point sur :

- Le déroulement du projet ;
- Les actions à mener pour accompagner au mieux ce projet ;
- Le suivi de leur réalisation et de leur mise en œuvre sur le terrain.

Le support de ces réunions est principalement un plan d'action qui permet de visualiser les différentes actions mises en place ou à mettre en place, et le suivi dans leur réalisation.

3.2.2.2. La cartographie des processus

3.2.2.2.1. Connaissances théoriques

La cartographie des processus d'une entreprise ou d'une organisation, est une façon graphique de restituer l'identification des processus et leur interaction. Un processus se caractérise par un enchaînement d'activités ou d'ensembles 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 sorties [36].

Les données d'entrées d'un processus proviennent soit de l'extérieur, soit d'un autre processus (processus amont). Tout comme ses sorties vont soit vers l'extérieur, soit vers un processus aval.

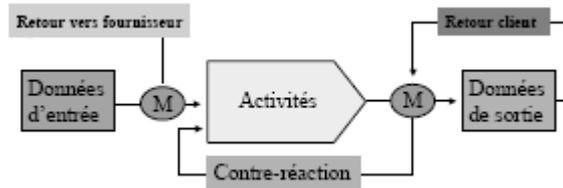


Figure 15: Principes d'un processus

La cartographie des processus permet de dresser le schéma de l'enchaînement des divers processus en tenant compte :

- Des processus de réalisation

Ce sont les processus qui contribuent directement à la satisfaction (ou non) des clients. Cela concerne les processus de réalisation du produit et les activités qui lui sont liées tels que les achats et les approvisionnements, la production, la logistique...Mais aussi les relations et services aux clients tels que les renseignements, l'accueil...

- Des processus supports

Ce sont les processus nécessaires au fonctionnement de l'organisme mais dont les résultats ne sont pas ressentis directement par les clients. Cela concerne plus particulièrement la maîtrise des ressources pour la mise en œuvre des 5M :

- Les ressources financières
- Les machines et outils pour la réalisation
- Les locaux, la maintenance, la métrologie...
- Le personnel (formation, savoir-faire, disponibilité...)
- La maîtrise des systèmes d'informations

- Des processus de management et d'amélioration continue

Ce sont les processus qui organisent et visent l'amélioration du fonctionnement de l'organisme.

Ils sont sous la responsabilité de l'équipe dirigeante et concernent par exemple :

- L'analyse stratégique
- L'élaboration de la politique d'entreprise
- L'amélioration continue (urgences, priorités)
- La stratégie commerciale et produit

3.2.2.2.2. En pratique au LFB

Un groupe projet, réunissant une vingtaine de participants que l'on nommera « équipiers projets », a suivi une formation relative à la réalisation d'une cartographie, notamment sur la définition de processus de réalisation, processus support, processus de management et d'amélioration continue.

Puis, ces équipiers projets ont travaillé sur la cartographie en se répartissant par groupes de travail suivant les processus de réalisations, processus supports et processus managériaux.

La première version de la cartographie est finalisée en mai 2005. Pour s'adapter aux évolutions du LFB, une révision de la cartographie a eu lieu courant 2008. Cette deuxième version a été validée en Novembre 2008 [figure 16].

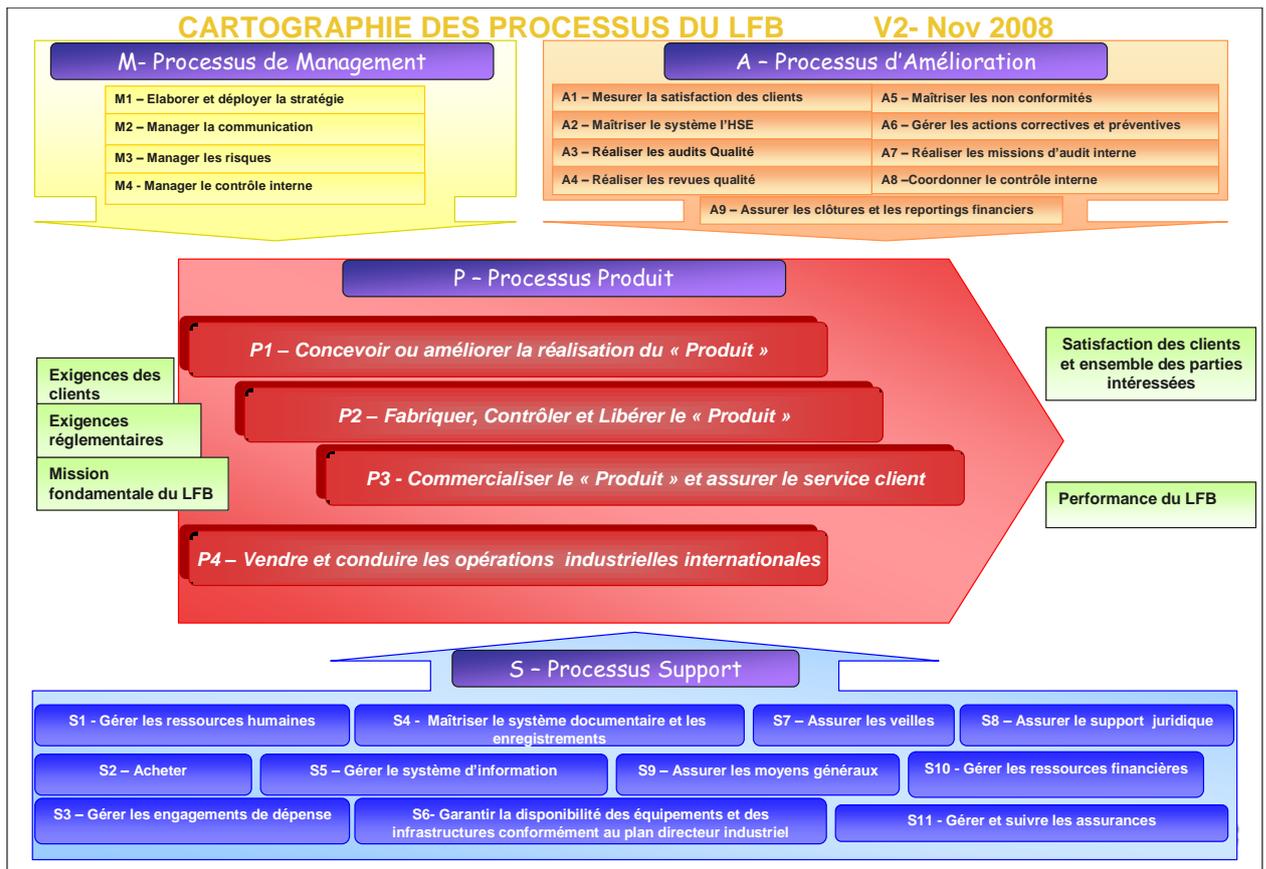


Figure 16 : La cartographie des processus

La figure 16 représente la cartographie globale des processus. Les processus de management sont représentés en jaune, en orange ce sont les processus d'amélioration. Les processus produit ou processus de réalisation sont représentés en rouge.

Enfin, les processus support sont représentés en bleu. Les données représentées en vert, correspondent aux données d'entrées et aux données de sorties de ces processus.

3.2.2.3. La formalisation des processus

3.2.2.3.1. Connaissances théoriques

La formalisation des processus selon une méthodologie propre à chacun, permet de caractériser le processus. Il s'agit en d'autre terme de définir :

- L'intitulé du processus et son domaine d'application ;
- Le pilote du processus ;
- Les données d'entrées ;

- Les données de sorties ;
- Les ressources : moyens, acteurs ;
- La finalité du processus ;
- Les clients du processus ;
- Les activités du processus ;
- Les indicateurs ;
- La documentation associée.

Une carte d'identité du processus, regroupant l'ensemble des items, est réalisée pour chacun des processus.

3.2.2.3.2. En pratique au LFB

Des processus pilote ont été choisis, en fonction de leurs orientations stratégiques, pour tester une méthode type d'analyse et de formalisation des processus.

Ces processus pilotes sont au nombre de quatre :

- Agréer et suivre les fournisseurs ;
- Etablir et suivre les engagements contractuels ;
- Auditer (interne et externe) ;
- Réagir aux alertes et gérer le rappel.

L'analyse de ces quatre processus pilotes a permis d'améliorer et de faire évoluer la méthode, qui sera nommée par la suite PROGRAM QUALI (**PRO**cessus **GR**aduel d'**AM**élioration) [figure 17].

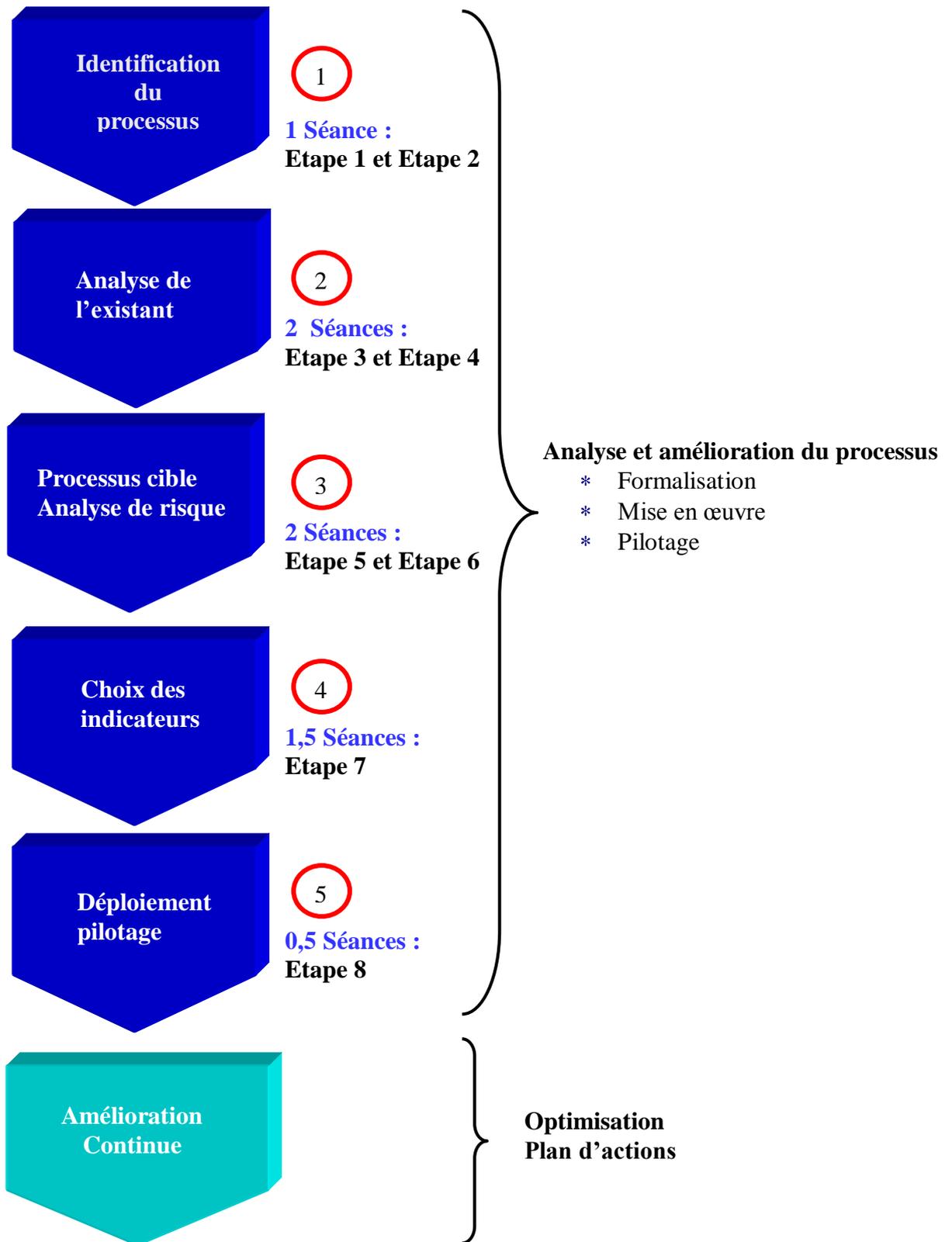


Figure 17 : Vue d'ensemble de PROGRAM QUALI
1 séance = 3 heures

Une vue d'ensemble de la méthodologie a été présentée au travers de la figure 6, voyons maintenant le contenu des différentes étapes.

* Etape 1 : Identification du processus

Elle permet de (re-)nommer le processus, de fixer les bornes amont/aval du processus, de définir les finalités du processus, d'identifier ses facteurs clés de succès et ses objectifs d'amélioration.

Les méthodes utilisées sont le tableau Force/ Faiblesse/ Opportunités/ Menaces (FFOM), le brainstorming et le retour d'expérience terrain. Le livrable est la fiche d'identification du processus

* Etape 2 : Identifier les besoins et parties intéressées

Elle permet de faire une analyse exhaustive des besoins et attentes des parties intéressées.

Les méthodes utilisées sont le brainstorming, le retour d'expérience terrain et les interviews des parties intéressées. Le livrable est la matrice des besoins.

* Etape 3 : Analyser la documentation existante, les référentiels et textes réglementaires applicables

La finalité de cette étape est de réaliser un recensement exhaustif de toute la documentation relative au processus. Cette analyse se fait via la GED AQ (Outil des Gestion Electronique des Documents relatifs à l'Assurance Qualité), Intranet, Documents internes....Elle prend en compte les documents relatifs à toutes les parties intéressées.

Cette étape se réalise tout au long de l'analyse du processus. Le livrable est un tableau de synthèse des documents avec leur statut.

* Etape 4 : Analyser les dysfonctionnements sur l'existant

La finalité est de s'approprier le mode de fonctionnement du processus actuel et de réaliser une analyse des causes et la méthode des 5M sur les dysfonctionnements identifiés.

Le livrables est le tableau d'analyse des dysfonctionnements.

* Etape 5 : Formaliser le processus cible

Elle permet l'identification des acteurs, les étapes, les données d'entrées et de sortie pour chaque étape, et les moyens utilisés.

Le livrable de cette étape est le logigramme du nouveau processus et le plan d'action qui en découle.

* Etape 6 : Réaliser une analyse de risques sur le processus cible

Cette étape permet de prioriser le plan d'action en identifiant les points critiques de ce processus cible.

Cette étape se réalise en Brainstorming et au moyen d'une grille d'analyse de processus.

* Etape 7 : Choix et Validation des indicateurs et tableaux de bords

Cette étape permet de caractériser les indicateurs de manière à mettre le processus sous surveillance. Le livrable est le tableau de bord de suivi du processus.

* Etape 8 : Finaliser le plan d'action et les conditions de déploiement

Cette étape permet de définir les jalons et responsabilités sur les différentes actions du plan d'action identifié de manière à déployer le processus et le mettre en routine. On a alors une mise en place des revues de processus qui vont, elles-mêmes alimenter la revue de direction.

Au cours des différentes étapes d'analyse et de formalisation des processus, nous avons utilisé comme outil de travail, un document Word « *Fiche d'identification du processus* » et un document Excel récapitulant notamment les besoins des parties intéressées, l'analyse de risque et le plan d'action.

Ces documents doivent être complétés au fur et à mesure des réunions de travail.

Pour chacun des groupes, l'objectif à l'issue de ces séances de travail est l'élaboration de la carte d'identité du processus. Ainsi, le pilotage des processus pourra être mis en œuvre.

3.2.2.4. Le pilotage des processus

3.2.2.4.1. Connaissances théoriques

Une fois le processus formalisé et mis en œuvre via un plan d'action, celui-ci peut rentrer en mode pilotage. Le processus est alors sous la responsabilité d'un pilote, désigné lors du travail de formalisation du processus.

Le pilote se doit de gérer l'ensemble des éléments du processus :

- Définition des objectifs ;
- Définition des exigences produit ;
- Planification des moyens : matériels, documents, humains ;
- Gestion des ressources humaines ;
- Organisation des vérifications ;
- Animation de la revue de processus, les données de la revue de processus alimenteront la revue de direction ;
- Gestion de l'amélioration continue (actions correctives et préventives).

Le pilote doit communiquer sur le processus auprès de la direction, des acteurs du processus, des clients et parties intéressées et enfin auprès des autres processus et activités.

3.2.2.4.2. En pratique au LFB

Les différents éléments nécessaires à la mise en œuvre du pilotage des processus sont présentés de manière synthétique au travers de la figure 18. En noir il s'agit des réalisations et en bleu ce sont les projets en cours ou à réaliser dans l'année 2009.

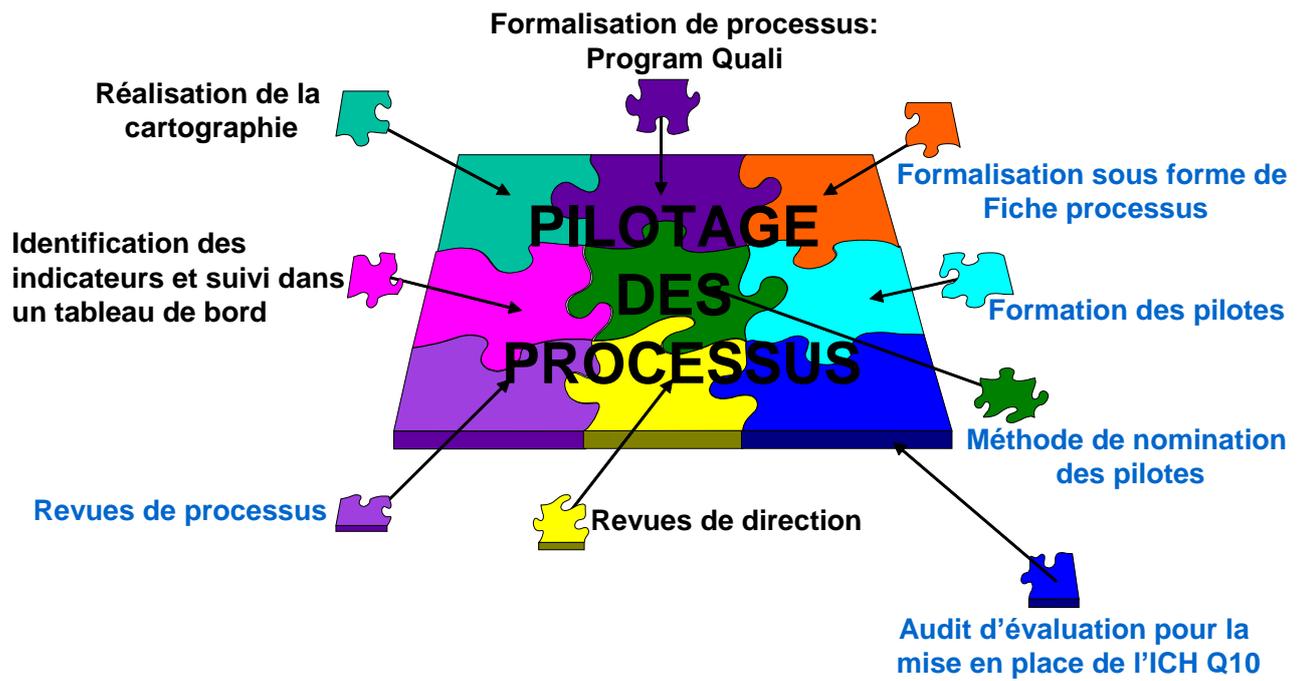


Figure 18 : Les éléments nécessaires au pilotage des processus

4. Le manuel de management de la qualité (MMQ)

4.1.1.1.1. Connaissances théoriques

Le manuel de management de la qualité : document spécifiant le système de management de la qualité d'un organisme [12].

Comme nous l'avons vu précédemment, le manuel de management de la qualité, ou manuel d'organisation, est le document qui présente de façon synthétique les dispositifs mis en place pour assurer la qualité des produits et la satisfaction des clients. Le manuel qualité a une vocation commerciale et pédagogique, en interne et en externe, à savoir expliquer et « vendre » l'organisation mise en place aux salariés et aux clients. Il s'agit de faire un document simple et agréable à lire, et non pas un document uniquement compréhensible par des experts en qualité.

Le manuel qualité présente les principales dispositions du système qualité, et les processus de l'entreprise. Il permet aux clients, aux auditeurs et aux personnels de comprendre l'organisation mise en place et d'avoir confiance en celle-ci. S'il y a des exclusions à la politique qualité de l'entreprise, celles-ci doivent être indiquées dans le manuel.

Pour l'entreprise elle-même, le manuel est le document d'entrée de la mise en place d'un système de management de la qualité, c'est la base de l'organisation pour l'amélioration continue. En externe, ce manuel permet de montrer l'existence d'un système de management de la qualité, de donner confiance aux clients. Celui-ci est une exigence pour la certification ISO.

- **Le contenu du manuel qualité**

- Partie introductive :

Sommaire, déclaration ou engagement de la direction, présentation et organisation de l'organisme, domaine d'application du manuel qualité (mentionner les exclusions), définitions et terminologie, règles de gestion du manuel qualité.

- La description des processus de management ;
- La description des processus de réalisation ;
- La description des processus supports.

Et bien sûr, la référence aux procédures ou autres documents.

- **Ce que ne doit pas contenir un manuel qualité**

- Informations à caractères éphémères ;
- Informations à caractère confidentiel ;
- Redondance ou développements inutiles ;
- Description détaillée de méthodes ou processus.

- **La rédaction**

Elle est assurée par une seule personne afin que le document soit homogène et cohérent, même si celle-ci travaille avec l'ensemble du personnel de l'organisme.

Pour tous les paragraphes, hormis la partie introductive, préciser au moins :

- Qui est responsable de l'activité décrite ;
- Les dispositions générales applicables pour la maîtrise de la qualité ;
- Les ressources utilisées si elles influent sur l'activité ;
- Les mesures de surveillances en place.

La référence aux paragraphes de l'ISO 9001 est souhaitable pour faciliter la lecture du manuel qualité par rapport aux exigences de la norme.

- **La gestion du manuel qualité**

- Vérification par le représentant de la direction ;
- Approbation et visa avant diffusion par la direction ;
- Modifications par le rédacteur désigné ;
- Archivage sur un exercice de certification plus un an (par exemple) ;
- Diffusion en interne aux responsables d'activités au moins (une liste de destinataires avec numérotation des exemplaires peut être prévue) ;
- Diffusion en externe sous la responsabilité d'une ou des personnes autorisées, maîtrisées ou non.

4.1.1.1.2. En pratique au LFB

Parallèlement au groupe de travail sur la cartographie, un groupe de travail a été créé pour la revue du manuel de management de la qualité. Le manuel de management de la qualité est construit selon le plan sus-cité. Au vue de la validation de la deuxième version de la cartographie, et des changements survenus au LFB, la version 3 du manuel a été validée en décembre 2008. Ce manuel existe sous format papier (nombre d'exemplaires limités), ainsi que sous format électronique. D'autre part, un travail est en cours pour réaliser les traductions anglaise et portugaise de ce manuel.

4.1.1.2. La revue de direction

4.1.1.2.1. Connaissances théoriques

L'un des rôles de l'organe dirigeant est de réorienter l'organisme en fonction des résultats. Il a pour cela un outil à sa disposition : la revue de direction. Une voire deux revues de direction par an est nécessaire.

Voici pour exemple les points à aborder lors d'une revue de direction :

- Relecture du compte-rendu de la précédente revue de direction ;
- Rappel de la politique et des objectifs qualité ;
- Examen du fonctionnement des processus (alimenté par les données des revues de processus) ;
- Point sur les audits qualité ;
- Bilan des actions d'amélioration ;
- Evolutions pouvant concerner le système de management de la qualité ;
- Recommandations d'amélioration ;
- Bilan des actions suite aux revues de direction ;
- Efficacité du SMQ.

4.1.1.2.2. En pratique

Le service SMQ réalise une revue de direction par an. A ce jour, deux revues de processus ont eu lieu. Elles serviront donc à alimenter la prochaine revue de direction.

4.1.1.3. Communiquer sur le SMQ

4.1.1.3.1. Connaissances théoriques

Pour qu'un projet soit connu et « porté » par l'ensemble de l'entreprise et que chacun se sente impliqué et comprenne l'intérêt de ce projet, il est indispensable de communiquer sur le projet auprès du personnel et de la direction. La qualité, et encore plus le management de la qualité, est souvent un terme qualifié de barbare. Il arrive fréquemment que les employés qualifient ce terme d'obscur, et ne savent pas trop à quoi cela correspond. D'où l'intérêt d'une communication simple et compréhensible.

4.1.1.3.2. En pratique au LFB

Le service SMQ du LFB, a jugé indispensable de communiquer au sein de l'entreprise. Ainsi, des forums SMQ ont été initiés pour sensibiliser le personnel du LFB au management de la qualité. Dans un premier temps, l'équipe SMQ cible les représentants de la direction, pour ensuite élargir à l'ensemble du personnel LFB. D'autre part, une communication sur l'avancée du projet est réalisée sous forme d'une Lettre « Lettre SMQ ».

Il s'agit d'un document de communication sur les avancées et les réalisations du SMQ, rédigé par la direction qualité, et destiné à l'ensemble des salariés du LFB. Deux à trois lettres SMQ sont diffusés par an lors d'évènements importants tels que la certification, la nouvelle cartographie, la mise en place de nouveaux groupes de travail...

5. Analyse de la situation du LFB par rapport à l'ICH Q10

Cette partie est consacrée à un état des lieux, une analyse des points clés de l'ICH Q10, par-rapport au système qualité actuellement en place au LFB. Notons qu'il s'agit d'un bilan non exhaustif, d'une vision macroscopique, d'une première orientation pour l'application de ce nouveau système qualité pharmaceutique. Pour cela, je me suis basée sur des informations, des éléments généraux du système actuellement en place. Cette partie ne traite pas du déploiement de ce nouveau système.

5.1. Les processus du LFB impactés par l'ICH Q10

La figure 19, est une présentation détaillée de la cartographie des processus du LFB. Les processus en vert sont ceux impactés par l'ICH Q10.

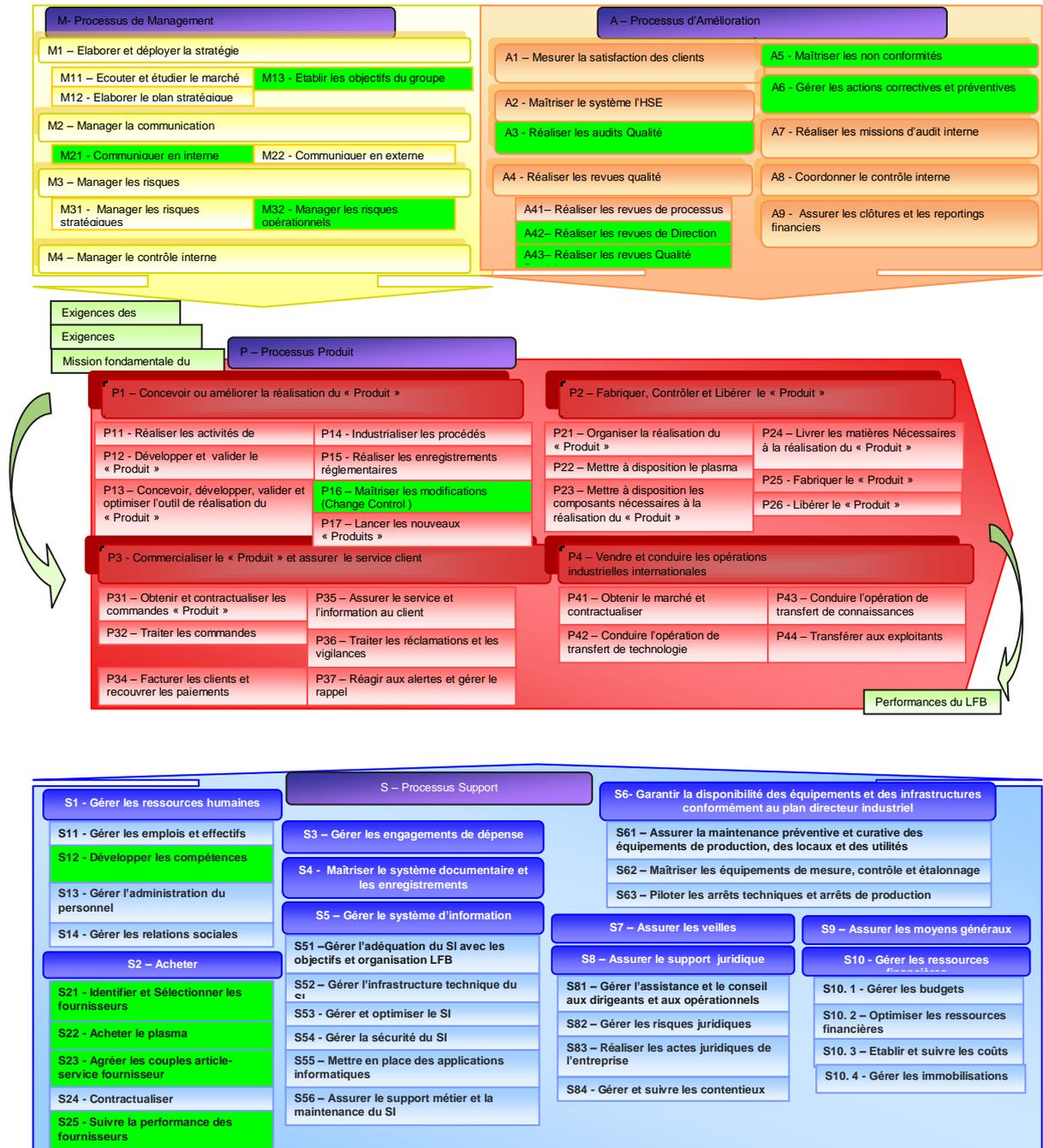


Figure 19 : Les processus du LFB impactés par l'ICH Q10

5.2. La responsabilité ou l'engagement de la direction

Thème	La responsabilité ou l'engagement de la direction
Selon l'ICH Q10	ICH Q10 2.1
Existant au LFB	<p>MMQ : Engagement de la direction</p> <p>Directeur général : Atteindre un très haut niveau de qualité, pour assurer la pérennité de l'entreprise. L'entreprise met à disposition les ressources nécessaires pour mettre en place une démarche qualité.</p> <p>Pharmacien responsable : s'engage sur l'amélioration continue, des produits, process et organisation générale de l'entreprise.</p> <p>La direction de l'entreprise a donné les pleins pouvoirs, au directeur qualité pour assurer la mise en œuvre de cette démarche qualité. Le directeur qualité, et son équipe, mettent en place et coordonnent les différents projets, définissent les responsabilités, assurent une communication auprès des équipes notamment au travers des lettres SMQ, auprès de la direction grâce aux revues de direction.</p> <p>Dans le manuel de management de la qualité une partie est consacrée à l'organisation et aux responsabilités de l'entreprise.</p> <p>Implication...au travers du projet SMQ</p> <p>Communication au travers des séminaires</p> <p>Responsabilités et autorités : Description emploi fiche de poste</p> <p>Revue de direction RDD Annuelle</p> <p>Mise à disposition des ressources... Attribution des Budgets, développement d'outil, recrutement du personnel compétent</p> <p>Maintien des compétences par les formations adaptées</p>
Conclusion	Réponses aux recommandations de l'ICH Q10
Actions à mettre en œuvre	Renforcer les actions de communication mise en œuvre

Exigences couvertes	Actions à mettre en œuvre	Etat des lieux à affiner
En cours de mise en place	A mettre en œuvre complètement	

5.3. La politique qualité

Thème	La politique qualité
Selon l'ICH Q10	ICH Q10 2.2
Existant au LFB	<p>MMQ : Il s'agit de mettre en place « une politique qualité orientée vers la satisfaction de nos clients et l'amélioration de nos performances ».</p> <p>La politique qualité du LFB repose sur 7 axes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Garantir la qualité et la sécurité des produits • Garantir la conformité aux référentiels et à la réglementation • Améliorer la performance et réduire la non-qualité • Améliorer en continu les processus et le SMQ • Satisfaire nos clients • Maitriser les fournisseurs • Développer et garantir l'adéquation des compétences <p>Ces axes toujours en assurant une amélioration continue selon la roue de Deming ou PDCA.</p> <p>« Cette politique Qualité est déclinée chaque année par la direction qualité en objectifs qualité quantifiables et mesurables. La direction qualité s'assure de leur déploiement, de leur planification et de la mise à disposition des ressources nécessaires pour les atteindre. »</p> <p>«Chaque collaborateur de chaque domaine contribue à garantir la qualité et la conformité de ses livrables dans le respect des coûts et des délais et participe à la réalisation des objectifs et au processus d'amélioration continue (PDCA) »</p> <p>« L'écoute de nos clients tant internes qu'externes est développée par la mise en place d'un processus de mesure de la satisfaction clients ».</p>
Conclusion	Réponses aux recommandations de l'ICH Q10
Actions à mettre en œuvre	<p>Evaluer la compréhension de la politique qualité auprès des collaborateurs</p> <p>Evaluer l'adéquation de la politique qualité avec les objectifs qualité</p> <p>Revoir celle-ci à chaque RDD et la modifier si besoin</p>

Exigences couvertes	Actions à mettre en œuvre	Etat des lieux à affiner
En cours de mise en place	A mettre en œuvre complètement	

5.4. Les objectifs qualité

Thème	Les objectifs qualité
Selon l'ICH Q10	ICH Q10 2.3
Existant au LFB	Selon le manuel de management de la qualité en vigueur au LFB : « la politique qualité est déclinée chaque année par la direction qualité en objectifs qualité quantifiables et mesurables. La direction qualité s'assure de leur déploiement, de leur planification et de la mise à disposition des ressources nécessaires pour les atteindre. »
Conclusion	Des objectifs qualité existent mais ne découlent pas toujours de la politique qualité
Actions à mettre en œuvre	<p>Identifier, formaliser et communiquer les objectifs qualité mesurables de l'ensemble des directions</p> <p>S'assurer que les objectifs qualités soient déclinés à tous les niveaux de l'entreprise</p> <p>S'assurer de l'adéquation des objectifs qualités avec la politique qualité et la stratégie de l'entreprise</p>

Exigences couvertes	Actions à mettre en œuvre	Etat des lieux à affiner
En cours de mise en place	A mettre en œuvre complètement	

5.5. La revue de direction

Thème	La Revue de Direction (RDD)
Selon l'ICH Q10	ICH Q10 2.6
Existant au LFB	RDD annuelle présentée par le Directeur qualité et rassemblant l'ensemble des directions
Conclusion	Répond aux recommandations de l'ICH Q10
Actions à mettre en œuvre	Renforcer et exploiter au mieux les plans d'action issus des RDD de façon à aboutir à une revue de la politique qualité

Exigences couvertes	Actions à mettre en œuvre	Etat des lieux à affiner
En cours de mise en place	A mettre en œuvre complètement	

5.6. Le Manuel de Management de la Qualité

Thème	Le Manuel de Management de la Qualité (MMQ)
Selon l'ICH Q10	ICH Q10 1.8
Existant au LFB	Le MMQ existe au LFB. Il rassemble la présentation du groupe, la politique qualité, les responsabilités, la cartographie des processus... Le Manuel fait partie des procédures dans le système documentaire. Une liste de diffusion existe. Le MMQ est à disposition sur le site intranet de l'entreprise
Conclusion	Répond aux recommandations de l'ICH Q10
Actions à mettre en œuvre	Identifier les processus du LFB relatif au PQS et réaliser leur carte d'identité si-nécessaire

Exigences couvertes	Actions à mettre en œuvre	Etat des lieux à affiner
En cours de mise en place	A mettre en œuvre complètement	

5.7. La gestion des activités sous-traitées et des achats

Thème	La gestion des activités sous-traitées et des achats
Selon l'ICH Q10	ICH Q10 2.7
Existant au LFB	
Conclusion	
Actions à mettre en œuvre	

Exigences couvertes	Actions à mettre en œuvre	Etat des lieux à affiner
En cours de mise en place	A mettre en œuvre complètement	

5.8. Amélioration continue de la performance des procédés et de la qualité des produits

5.8.1. La performance des procédés et la maîtrise de la qualité du produit

Thème	La performance des procédés et la maîtrise de la qualité du produit
Selon l'ICH Q10	ICH Q10 3.2.1
Existant au LFB	Détermination des paramètres critiques selon QRM (ICH Q9) Mise sous contrôle des paramètres identifiés Déployer le QRM au niveau industriel
Conclusion	Le LFB est en cours de mise en place d'un système transversal permettant le pilotage et l'amélioration de l'ensemble des éléments existants.
Actions à mettre en œuvre	Poursuivre les groupes de travail

Exigences couvertes	Actions à mettre en œuvre	Etat des lieux à affiner
En cours de mise en place	À mettre en œuvre complètement	

5.8.2. Les CAPA

Thème	Les CAPA
Selon l'ICH Q10	ICH Q10 3.2.2
Existant au LFB	<p>Le Projet Qualistreet est un projet d'amélioration du processus CAPA. QUALISTREET consiste dans la mise en place d'un outil centralisé, d'enregistrement, de traitement, de suivi et de reporting des CAPA et des déviations des différents processus du domaine qualité. L'objectif étant de mettre en place une politique de maîtrise de la qualité et pas seulement de contrôle de la qualité. Le projet QUALISTREET comporte deux aspects, dont l'un est spécifique aux déviations et l'autre aux CAPA.</p> <p>Les besoins sont orientés LFB :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Mettre en place une solution centralisée, collaborative et transverse, ➤ Lier le processus de déviation au processus de gestion des actions correctives et préventives, ➤ Enregistrer, traiter, suivre et archiver les données du processus déviations/CAPA, ➤ Disposer d'un outil de pilotage (indicateurs de suivi et de reporting), et d'aide à l'analyse des données, ➤ Disposer d'une solution informatisée globale couvrant l'ensemble du groupe LFB (BIOMED, BIOTECH et FILIALES), ➤ Intégrer la solution dans le système d'information existant. <p>Le projet est organisé autour d'un comité de pilotage, d'un directeur de projet, et d'un chef de projet processus (ici chef de projet processus Déviations/CAPA).</p> <p>La formalisation des processus se fait selon la méthodologie PROGRAM QUALI mise au point par l'équipe SMQ. Les fiches processus ont été réalisées séparément pour les déviations et pour les CAPA. Les besoins et les attentes du processus sont en cours d'élaboration. Un projet du processus CAPA a été élaboré La mise en exploitation est prévue pour le trimestre quatre 2009.</p>
Conclusion	Le projet qualistreet répond aux recommandations de l'ICH Q10
Actions à mettre en œuvre	Le Niveau de risque devra être pris en compte dans la mise en place des CAPA, le QRM doit être impliqué au CAPA (ICH Q9).

Exigences couvertes	Actions à mettre en œuvre	Etat des lieux à affiner
En cours de mise en place	A mettre en œuvre complètement	

5.8.3. La maitrise des changements

Thème	La maitrise des changements
Selon l'ICH Q10	ICH Q10 3.2.3
Existant au LFB	Le processus <i>change control</i> a été audité fin 2008. Il en ai ressorti un plan d'amélioration relatif à la mise en place d'un <i>Change management</i> de manière à approcher l'ICH Q10
Conclusion	La mise en œuvre du plan d'action permettra de répondre à l'ICH Q10
Actions à mettre en œuvre	Phase de construction du projet. Finalisé pour fin 2009

Exigences couvertes	Actions à mettre en œuvre	Etat des lieux à affiner
En cours de mise en place	A mettre en œuvre complètement	

5.8.4. La revue de la performance des procédés et de la qualité du produit

Thème	La revue de la performance des procédés et de la qualité du produit
Selon l'ICH Q10	ICH Q10 3.2.4
Existant au LFB	Inspection réglementaire, audits, mesurer la satisfaction client Les revues qualité produits sont existantes, cependant pas de revues relatives à la performance des procédés
Conclusion	Répond partiellement à l'ICH Q10
Actions à mettre en œuvre	Mettre en œuvre / Formaliser des revues relatives à la performance des procédés

Exigences couvertes	Actions à mettre en œuvre	Etat des lieux à affiner
En cours de mise en place	A mettre en œuvre complètement	

5.9. Amélioration continue du système qualité

Thème	Amélioration continue du système qualité
Selon l'ICH Q10	ICH Q10 / 4
Existant au LFB	Actuellement au LFB, il existe des revues partielles/des comités qui passent en revue chacun des points demandés, mais une revue globale sur le système qualité n'existe pas à ce jour. La RDD prend en compte tous ces points, mais il ne s'agit pas d'une revue spécifique.
Conclusion	Les éléments sont existants mais pas de revue spécifique relative à l'amélioration continue du PQS
Actions à mettre en œuvre	Mettre en place des revues spécifiques au système qualité pharmaceutique

Exigences couvertes	Actions à mettre en œuvre	Etat des lieux à affiner
En cours de mise en place	A mettre en œuvre complètement	

6. Conclusion

A travers cet état des lieux, ce parallèle entre le système qualité en place, et les recommandations de cette nouvelle ligne directrice Q10 de l'ICH, le LFB répond déjà à un certain nombre de ces recommandations, notamment sur les thèmes relatifs à l'engagement de la direction, la revue de direction ou encore le manuel de management de la qualité. Un certain nombre d'items comme la politique qualité, la performance des procédés et maîtrise de la qualité des produits, les CAPA, la maîtrise des changements font l'objet de projet actuellement en cours. En revanche, concernant les objectifs qualité, la revue de la performance des procédés et de la qualité des produits, nous avons une réponse partielle à l'ICH Q10, des actions sont à mettre en œuvre. Enfin, un point reste à mettre en œuvre complètement, il s'agit de l'amélioration du système qualité dans sa globalité.

Thèmes	La performance des procédés et la maîtrise de la qualité du produit	CAPA	La maîtrise des changements	La revue de la performance des procédés et de la qualité du produit	Amélioration continue du système qualité
Selon l'ICH Q10	ICH Q10 3.2.1	ICH Q10 3.2.2	ICH Q10 3.2.3	ICH Q10 3.2.4	ICH Q10 / 4
Conclusion	Le LFB est en cours de mise en place d'un système transversal QRM permettant le pilotage et l'amélioration de l'ensemble des éléments existants.	Le projet qualistreet répond aux recommandations de l'ICH Q10	La mise en œuvre du plan d'action permettra de répondre à l'ICH Q10	Répond partiellement à l'ICH Q10	Les éléments sont existants mais pas de revue spécifique relative à l'amélioration continue du PQS A mettre en œuvre
Actions à mettre en œuvre	Poursuivre les groupes de travail	Le Niveau de risque devra être pris en compte dans la mise en place des CAPA, le QRM doit être impliqué au CAPA (ICH Q9).	Phase de construction du projet. Finalisé pour fin 2009	Mettre en œuvre des revues relatives à la performance des procédés	Mettre en place des revues spécifiques au système qualité pharmaceutique
	Exigences couvertes En cours de mise en place	Actions à mettre en œuvre A mettre en œuvre complètement	Etat des lieux à affiner		

CONCLUSION

Ce travail nous a permis de prendre connaissance de l'ICH Q10, de faire un état des lieux du système qualité actuellement en place au LFB, et de pouvoir en faire la comparaison avec les recommandations de cette nouvelle ligne directrice. Nous avons ainsi une vision transversale et macroscopique des actions à mettre en œuvre pour coller à ce nouveau système qualité pharmaceutique.

Suite à la réalisation de ce travail, la direction du LFB étudie un projet de mise en place d'un système qualité pharmaceutique selon l'ICH Q10, en se basant sur les réalisations de l'équipe SMQ. Une première présentation, utilisant ce travail comme support, a eu lieu pour connaître et définir les grandes lignes de l'ICH Q10, et ainsi avoir une première approche sur les actions à mettre en œuvre au regard de l'ICH Q10. Néanmoins, ce travail est une première vision, reste maintenant à affiner les données et en découler un plan d'action précis et détaillé pour le déploiement.

Il est vrai qu'à ce jour, s'agissant uniquement d'un projet, je ne peux vous faire part d'un retour d'expérience. Le service SMQ a pour projet de communiquer sur l'orientation de l'entreprise vers l'ICH Q10. La deuxième étape sera la réalisation d'un état des lieux plus fin aboutissant à un plan d'action. L'objectif étant d'aboutir d'ici deux ou trois ans à l'ICH Q10.

Avec les GMP, l'industrie pharmaceutique a quelque part ses propres techniques pour expliquer le « comment faire ». Le texte Q10 est un système normé de qualité mais sans l'appeler ISO et cela manquait. Le Q10 est « ISO like » [38].

Ainsi, avec ce nouveau guideline, on ne parlera pas seulement d'Assurance Qualité mais de Management de la Qualité. Il s'agit de la mise en œuvre d'un management transversale des entreprises, d'amélioration continue, d'innovation, tout au long du cycle de vie du produit.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] : Nadia Charrat (2007) « *La qualité, un concept vieux comme le monde. Actualité.* » EDITORIAL. Biologie et Santé vol.7, N°1.
- [2] : www.ich.org
- [3] : Emmanuel Cadeau (Octobre 2000) « Le médicament en droit public : sur le paradigme juridique de l'apothicaire » Edition l'Harmattan. Page 454
- [4] : www.ifpma.org
- [5] : Sabine Atzor DG Enterprise and Industry (Mai 2006) « *What is ICH and how does it work?* » Seminar PIC/S *The pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*, Düsseldorf
- [6] : Lucie Rabaud (Juin 2008) *Application de l'ICH Q9 « Quality Risk Management », au risque de contamination croisée des articles de conditionnement imprimés sur un site de façonnage pharmaceutique : conception et mise en place d'un système de réconciliation des articles de conditionnement imprimés.* Thèse d'exercice de pharmacie.
- [7] : Peter H.Gough, (Eli Lilly and Company) *ICH Q9 « Quality Risk Management » an Industry View.*
- [8] : Jacques Morenas, Afssaps, (Mai 2006) « *ICH Q10, Quality System (QS), State of Play* » Seminar PIC/S *The pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*, Düsseldorf
- [9] : <http://www.emea.europa.eu>
- [10] : Jacques Morenas (Septembre-Octobre 2007) « *Système de Management de la Qualité* ». STP Pharma Pratiques. Volume 17, N°5, p363-367
- [11] : http://www.gmp-navigator.com/nav_new_1225.html
- [12] : ICH Q10 *Pharmaceutical Quality System, Step4*, June 2008, Portland (Oregon)
- [13] : Final Concept Paper, Q10: Pharmaceutical Quality System, dated 9 September 2005
- [14] : *ICH Q9 Quality Risk Management*, Step 4, Novembre 2005
- [15] : NF EN ISO 9000: 2000
- [16] : Angie Drakulich (Août 2008) « All Roads Now Lead to Quality System » *Pharmaceutical Technology* Vol 32, Issue 8, pp 42- 47.

[17] : Ghislaine Buissart (Afssaps), Jacques Morenas (Afssaps), Claude Taureau (Pfizer), Thierry Otin (LFB), Yves Roché (Cenexi), « *Evolution d'un Système de management de la qualité : apport de ICH Q10* », Atelier 6, Les Ateliers de la qualité, 22-23 Janvier 2009, Tours.

[18] : NF EN ISO 13485:2003

[19] : NF EN ISO 9001:2000

[20] : EudraLex - Volume 4 – EU Guidelines to *Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use*.

http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol4_en.htm

[21] : www.iso.org

[22] : Bonnes pratiques de fabrication. AFSSAPS. Bulletin Officiel N°2007/1 bis

[23] : ICH Q7 *Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients*, Current Step 4 version dated 10 November 2000

[24] : ICH Q8 *Pharmaceutical Development*, Current Step 4 version dated 13 November 2008

[25] : Christophe Floch, Corporate Regulatory Affairs CMC, Sanofi-Aventis, France (Septembre-Octobre 2008) „ICH Q8, Q9, Q10: quelle actualité? “ STP PHARMA PRATIQUES, Vol 18, N°5, p363-369.

[26] : www.fda.com

[27] : Patricia Van Arnum (Septembre 2007) “*ICH Q10: A Recipe for the product life cycle*”, Pharmaceutical Technology.

[28] : Neil Wilkinson, Astra-Zeneca (April 2008) “*ICH Q10-Delivering a modern Effective Pharmaceutical Quality System*”. QP Symposium, London.

[29] : “Quality Risk Management ICH Q9: Background”. Prepared by some members of the ICH Q9 EWG (July 2006).

[30] : Scott Berkun (2006) “L’art du management de projet”. Publié par O’Reilly, France, 366 pages.

[31] : http://idecq.fr/nos_dossiers/dossiers/deming.html

[32] : S.Millot (Octobre 2007) « L’enquête de satisfaction-Guide méthodologique », AFNOR, 191 pages

[33] : Olivier Boutu, Laurent Lévêque (Décembre 2003) « Miniguide des indicateurs et tableaux de bords »-Collection A SAVOIR, AFNOR.

[34] : AFNOR, FD X 50-171 (Juin 2000) « Système de management de la qualité- Indicateurs et tableaux de bords »

[35]: Jean-Jacques FLAHAUT (Juillet 2008) « ISIDORA : Evaluation des activités d'un SCD : quels tableaux de bord ? »

[36] : LFB, Rapport d'Activité 2007

[37] : Hans Brandenbourg, Jean-Pierre Wojtyna, « L'approche processus, mode d'emploi », 2^{ème} Edition 2003, 191 pages.

[38] : Thierry Bourquin, Vice-président Sanofi Aventis/IQC *Industrial Quality & Compliance* (Avril-Mai 2008), IndustrielPharma N°33, Page 29

Nom-Prénom : FOUREL Céline

Titre de la thèse :

Mise en place d'un nouveau guide de management de la qualité pharmaceutique, l'ICH Q10, au Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies.

Résumé de la thèse :

ICH Q10, validé depuis juin 2008, décrit un modèle de système de gestion de la qualité efficace, destiné à l'industrie pharmaceutique et connu sous le nom *Pharmaceutical Quality system* (PQS). Le PQS est basé sur les concepts ISO et inclut la réglementation relative au BPF ainsi qu'ICH Q8 et Q9. Les parties d'ICH Q10 qui s'ajoutent aux règles actuelles des GMP sont uniquement optionnelles. ICH Q10 concerne la mise en place d'un système qualité sur l'ensemble du cycle de vie du médicament, à partir de la phase de développement, via le transfert de technologie, la fabrication, jusqu'au retrait du marché des produits. Les recommandations de ce guide ainsi que leurs mises en œuvre, seront détaillées et illustrées au travers d'une étude sur la mise en place de l'ICH Q10 au Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies.

Mots clés :

Management de la qualité – *Pharmaceutical Quality System* – ICH Q10 – ISO 9001- BPF - Amélioration continue -

JURY

Président : Mr Christian MERLE, Professeur de Pharmacie Galénique, UFR de Pharmacie de Nantes (44)

Assesseurs :

Mme Hélène GAUTIER, Maître de conférences de Pharmacie Galénique, UFR de Pharmacie de Nantes (44)

Mme Annabelle KETELERS, Chef du service Système de Management de la Qualité, LFB, Lille (59)

Adresse de l'auteur : 34 rue du Jointo - 56000 VANNES