

CHAPITRE 1 : SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE

PRINCIPE

Le pharmacien responsable de l'établissement de fabrication doit fabriquer les médicaments adaptés à l'usage auquel ils sont destinés, conformes aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché ou à l'autorisation de l'essai clinique, selon le cas, et qui n'exposent pas le patient à des risques dus à une sécurité, qualité ou efficacité insuffisante. L'atteinte de cet objectif de qualité engage la responsabilité de la direction et requiert la participation et l'engagement du personnel des différents départements à tous les niveaux de l'entreprise, de ses fournisseurs et distributeurs. Pour atteindre plus sûrement cet objectif de qualité, l'entreprise doit posséder un système qualité pharmaceutique¹ bien conçu et correctement mis en œuvre intégrant les bonnes pratiques de fabrication et la gestion du risque qualité. Ce système doit bénéficier d'une documentation complète et son efficacité doit faire l'objet d'une surveillance. Chaque poste du système qualité pharmaceutique doit être doté en personnel compétent en nombre suffisant et de locaux, matériels et installations adéquats et suffisants. Des responsabilités légales supplémentaires incombent au titulaire de l'autorisation de fabrication et à la (aux) Personne(s) qualifiée(s).

Les concepts fondamentaux de la gestion de la qualité, des bonnes pratiques de fabrication et de la gestion du risque qualité sont intriqués. Ils sont décrits ci-dessous en vue d'insister sur leurs relations réciproques et leur importance fondamentale dans la production et le contrôle des médicaments.

SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE

- 1.1. La gestion de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des dispositions prises pour garantir que les médicaments sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. La gestion de la qualité intègre donc les bonnes pratiques de fabrication.
- 1.2. Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent aux étapes du cycle de vie, depuis la fabrication des médicaments expérimentaux, le transfert de technologie, la fabrication commerciale jusqu'à l'arrêt du produit. Cependant, le système qualité pharmaceutique peut s'étendre à l'étape du développement pharmaceutique, comme décrit dans la ligne directrice ICH Q10, qui, tout en étant optionnelle, devrait faciliter l'innovation et l'amélioration continue et renforcer le lien entre le développement pharmaceutique et les activités de fabrication. La ligne directrice ICH Q10 est reproduite dans la Partie II I du présent guide et peut être utilisée pour compléter le contenu de ce chapitre.
- 1.3. La taille et la complexité des activités de l'entreprise doivent être prises en considération lors du développement d'un nouveau système qualité pharmaceutique ou lorsque l'existant est modifié. La conception du système doit intégrer les principes appropriés de gestion du risque, incluant notamment l'utilisation des outils adaptés. Alors que certains aspects du système peuvent concerner l'ensemble de l'entreprise et d'autres être spécifiques à un établissement, l'efficacité du système est normalement démontrée au niveau de l'établissement.

¹ L'article 6 des directives 2003/94/CE et 91/412/CEE exige des fabricants qu'ils établissent et mettent en œuvre un système d'assurance de la qualité pharmaceutique efficace. Le terme Système Qualité Pharmaceutique est utilisé dans ce chapitre dans l'intérêt de la cohérence avec la terminologie ICH Q10. Aux fins du présent chapitre, ces termes peuvent être considérés comme interchangeables.

48 1.4. Un système qualité pharmaceutique approprié pour la fabrication de médicament doit
49 garantir que :

- 51 (i) La réalisation du produit est obtenue en concevant, planifiant, mettant en
52 œuvre, maintenant et améliorant continuellement un système qui permet la
53 mise à disposition constante de produits de qualité appropriée ;
- 55 (ii) La connaissance du produit et du procédé est gérée pendant toutes les
56 étapes du cycle de vie ;
- 58 (iii) Les médicaments sont conçus et développés en tenant compte des
59 exigences des bonnes pratiques de fabrication ;
- 61 (iv) Les opérations de production et de contrôle sont clairement décrites et les
62 bonnes pratiques de fabrication adoptées ;
- 64 (v) Les responsabilités de la direction sont définies sans équivoque ;
- 66 (vi) Des dispositions sont prises pour que la fabrication, l'approvisionnement et
67 l'utilisation de matières premières et des articles de conditionnement soient
68 corrects, pour la sélection et le suivi des fournisseurs, et pour vérifier que
69 chaque livraison provient de la chaîne d'approvisionnement approuvée ;
- 71 (vii) Des processus sont en place pour assurer la gestion des activités
72 externalisées ;
- 74 (viii) Un état de maîtrise est établi et maintenu en développant et en utilisant des
75 systèmes efficaces de surveillance et de contrôle de la performance des
76 procédés et de la qualité du produit ;
- 78 (ix) Les résultats de la surveillance des produits et des procédés sont pris en
79 considération pour la libération des lots, dans l'investigation des déviations,
80 et en vue de décider des actions préventives à mettre en œuvre afin
81 d'éviter la survenue de déviations potentielles dans le futur ;
- 83 (x) Tous les contrôles nécessaires sur les produits intermédiaires ont bien été
84 réalisés, de même que tous les contrôles en cours de fabrication et toutes
85 les validations ;
- 87 (xi) L'amélioration continue est facilitée par la mise en œuvre d'améliorations
88 de la qualité appropriées avec le niveau actuel de connaissance du
89 procédé et du produit ;
- 91 (xii) Des dispositions sont en place pour l'évaluation prospective des
92 changements prévus et leur approbation avant mise en œuvre, en tenant
93 compte de la notification et de l'approbation réglementaires quand elles
94 sont nécessaires ;
- 96 (xiii) Après la mise en œuvre de tout changement, une évaluation est entreprise
97 pour confirmer que les objectifs de qualité ont été atteints et qu'il n'y a pas
98 eu d'impact délétère fortuit sur la qualité du produit ;
- 100 (xiv) Un niveau approprié d'analyse des causes principales doit être appliqué
101 pendant l'investigation des déviations, des défauts potentiels de produit et
102 autres problèmes. Ceci peut être déterminé en utilisant les principes de la
103 gestion du risque qualité. Dans les cas où la véritable cause principale (ou
104 les) du problème ne peut être trouvée, l'attention doit être portée sur
105 l'identification de la (les) cause(s) la (les) plus probable(s) en vue de la (les)
106 traiter. Lorsqu'une erreur humaine est suspectée ou identifiée comme étant
107 la cause, cela doit être justifié, après avoir pris le soin de s'assurer que des
108 erreurs ou problèmes liés au procédé, aux procédures ou au système n'ont
109 pas été négligés, le cas échéant. Des actions correctives et / ou actions

préventives (CAPA) appropriées doivent être identifiées et décidées en réponse aux investigations. L'efficacité de ces actions doit être surveillée et évaluée, conformément aux principes de gestion du risque qualité.

(xv) Les médicaments ne sont ni vendus ni distribués tant qu'une personne qualifiée n'a pas certifié que chaque lot de production a été produit et contrôlé conformément aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché et de toute autre réglementation portant sur la production, le contrôle et la libération des médicaments ;

(xvi) Des dispositions satisfaisantes sont prises pour garantir, dans la mesure du possible, que les médicaments sont stockés, distribués puis manipulés de façon à en préserver la qualité pendant toute leur période de validité ;

(xvii) Il existe un processus pour l'auto-inspection et/ou audit qualité qui évalue régulièrement l'efficacité et la mise en application du système qualité pharmaceutique.

1.5. La direction a la responsabilité finale d'assurer qu'un système qualité pharmaceutique efficace est en place, doté des ressources nécessaires et que les rôles, les responsabilités et autorités sont définies, communiquées et mises en œuvre dans toute l'organisation. Le leadership et la participation active de la direction au système qualité pharmaceutique sont essentiels. Ce leadership doit assurer le soutien et l'engagement du personnel à tous les niveaux et sur tous les sites au sein de l'organisation pour le système qualité pharmaceutique.

1.6. Une revue périodique de la performance du système qualité pharmaceutique impliquant la direction doit être réalisée, afin d'identifier les opportunités d'amélioration continue des produits, des processus et du système lui-même.

1.7. Le système qualité pharmaceutique doit être défini et documenté. Un manuel qualité ou une documentation équivalente doit être établi et contenir la description du système de gestion de la qualité, y compris les responsabilités de l'encadrement.

BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES MÉDICAMENTS

1.8. Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de la gestion de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente, selon les normes de qualité adaptées à leur usage et requises par l'autorisation de mise sur le marché, l'autorisation d'essai clinique ou les spécifications du produit. Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité. Les exigences fondamentales des bonnes pratiques de fabrication sont les suivantes :

(i) Tout procédé de fabrication est clairement défini et revu systématiquement à la lumière de l'expérience ; il doit être démontré que le procédé est capable de produire de façon répétée des médicaments répondant à leurs spécifications ;

(ii) Les étapes critiques de la fabrication et toutes les modifications importantes sont validées ;

(iii) Tous les moyens nécessaires à la mise en œuvre des BPF sont fournis, y compris :

- un personnel qualifié et formé de façon appropriée ;
- des locaux convenables et suffisamment spacieux ;
- du matériel et des services adéquats ;

- des produits, récipients et étiquettes corrects ;
 - des procédures et instructions approuvées, conforme au système qualité pharmaceutique ;
 - un stockage et des moyens de transport appropriés.
- (iv) Les instructions et les procédures sont rédigées dans un style approprié et utilisent un vocabulaire clair et sans ambiguïté, particulièrement adapté aux installations ;
- (v) Les procédures sont mises en œuvre correctement et les opérateurs sont formés dans ce sens ;
- (vi) Des relevés sont établis manuellement et/ou avec des appareils d'enregistrement, pendant la fabrication ; ils prouvent que toutes les étapes requises par les procédures ont effectivement été suivies et que, qualitativement et quantitativement, le produit obtenu est conforme à ses spécifications ;
- (vii) Toute déviation significative est enregistrée de façon détaillée et examinée, dans le but d'en déterminer la cause et de mettre en œuvre des actions correctives et préventives appropriées;
- (viii) Des dossiers de fabrication et notamment de distribution sont établis en vue de retracer l'historique complet d'un lot ; ils sont rédigés de façon claire et restent facilement accessibles ;
- (ix) La distribution des médicaments comporte le minimum de risques pour leur qualité et tient compte des bonnes pratiques de distribution ;
- (x) Un système de rappel est organisé pour le cas où il s'avérerait nécessaire de rappeler un lot de produit ;
- (xi) Les réclamations concernant les produits sont examinées, les causes des défauts de fabrication recherchées et les mesures appropriées prises, non seulement en ce qui concerne les produits défectueux mais également en vue de prévenir le renouvellement de ces défauts.

CONTROLE DE LA QUALITE

1.9. Le contrôle de la qualité fait partie des bonnes pratiques de fabrication ; il concerne l'échantillonnage, les spécifications et le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées sont réellement effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, pour la vente ou l'approvisionnement, sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. Les exigences fondamentales du contrôle de la qualité sont les suivantes :

- (i) Des installations adéquates, du personnel formé et des procédures autorisées sont disponibles pour l'échantillonnage, le contrôle et l'analyse des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis, et le cas échéant, pour la surveillance des paramètres environnementaux en ce qui concerne les bonnes pratiques de fabrication ;
- (ii) Des échantillons de matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis sont prélevés selon des méthodes approuvées et par du personnel autorisé ;
- (iii) Les méthodes de contrôle sont validées ;

- (iv) Des relevés sont établis manuellement et/ou par des appareils d'enregistrement prouvant que les procédures requises pour l'échantillonnage, le contrôle et l'analyse sont effectivement appliquées. Toutes les déviations sont enregistrées de façon détaillée et examinées;
- (v) Les produits finis contiennent des principes actifs pharmaceutiques conformes à la formule qualitative et quantitative de l'autorisation de mise sur le marché ou l'autorisation d'essai clinique. Ils ont la pureté requise, sont contenus dans l'emballage correct et sont correctement étiquetés ;
- (vi) Des relevés sont établis à partir de l'examen des résultats et des contrôles des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis, en vue d'être comparés aux spécifications. L'évaluation du produit comporte un examen et une revue des documents de fabrication appropriés ainsi qu'une évaluation concernant les déviations par rapport aux procédures définies ;
- (vii) Aucun lot de produit n'est libéré pour la vente ou la distribution avant qu'une personne qualifiée n'ait certifié qu'il répond aux exigences des autorisations appropriées, conformément à l'annexe 16 ;
- (viii) Des échantillons de référence des matières premières et des produits sont conservés en quantité suffisante, conformément à l'annexe 19, pour permettre un contrôle ultérieur si nécessaire.

REVUE QUALITE DES PRODUITS

1.10. Des revues qualité périodiques ou continues de tous les médicaments autorisés, y compris ceux seulement destinés à l'exportation, doivent être menées régulièrement afin de vérifier la répétabilité des procédés existants, la pertinence des spécifications en cours pour les matières premières et les produits finis, afin de mettre en évidence toute évolution et d'identifier les améliorations à apporter au produit et aux procédés. De telles revues doivent normalement être menées et documentées chaque année et prendre en compte les revues précédentes. Elles comprennent notamment:

- (i) Une revue des matières premières et des articles de conditionnement utilisés pour le produit, notamment ceux provenant de nouvelles sources d'approvisionnement, et en particulier la revue de la traçabilité de la chaîne d'approvisionnement des substances actives ;
- (ii) Une revue des contrôles en cours de fabrication critiques et des résultats des contrôles des produits finis ;
- (iii) Une revue de tous les lots non conformes aux spécifications établies ainsi que les investigations correspondantes ;
- (iv) Une revue de toutes les déviations significatives et de non-conformités, des investigations correspondantes et l'efficacité des actions correctives et préventives prises en conséquence ;
- (v) Une revue de tous les changements intervenus sur les procédés ou sur les méthodes d'analyse ;

- (vi) Une revue des variations d'autorisation de mise sur le marché déposées, octroyées ou refusées, y compris celles de dossiers pour des pays tiers (exportation seulement) ;
- (vii) Une revue des résultats du programme de suivi de stabilité et de toute dérive de tendance ;
- (viii) Une revue de tous les retours, les réclamations et rappels liés à des problèmes de qualité ainsi que les investigations correspondantes ;
- (ix) Une revue de la pertinence de toute mesure corrective antérieure relative au procédé de fabrication du produit ou aux équipements ;
- (x) Dans le cas de nouvelles autorisations de mise sur le marché et de variations, une revue des engagements pris après mise sur le marché ;
- (xi) Le statut de qualification des principaux équipements et des utilités, par exemple les systèmes de traitement de l'air, de production et de distribution de l'eau ou de gaz comprimés, etc.
- (xii) Une revue des contrats et/ou cahier des charges techniques tels que décrits au Chapitre 7 afin de s'assurer qu'ils sont à jour.

1.11. Le fabricant, l'exploitant, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, quand ils sont différents, doivent examiner les résultats de cette revue et évaluer la nécessité de mettre en œuvre des actions correctives et / ou préventives ou d'effectuer toute revalidation, dans le cadre du système qualité pharmaceutique. Des procédures doivent décrire la gestion et le suivi de ces actions et l'efficacité de la mise en application de cette procédure doit être vérifiée lors des auto-inspections. Les revues de qualité peuvent être regroupées par type de produits, par exemple les formes sèches, les formes liquides ou les formes stériles, etc. lorsque cela est scientifiquement justifié.

Lorsque le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché n'est pas le fabricant et/ou l'exploitant, un contrat et/ou cahier des charges technique doit être en place entre les différentes parties, définissant leurs responsabilités respectives dans la réalisation des revues de qualité.

GESTION DU RISQUE QUALITE

1.12. La gestion du risque qualité est un processus systématique d'évaluation, de maîtrise, de communication et de revue des risques qualité du médicament. Elle peut être appliquée de façon prospective ou rétrospective.

1.13. Le système de gestion du risque qualité doit garantir que:

- i) l'évaluation du risque qualité est basée sur la connaissance scientifique, l'expérience du procédé et, au final, est étroitement liée à la protection du patient
- ii) le degré d'effort, de formalisation et de documentation du processus de gestion du risque qualité est proportionné au niveau de risque considéré.

Des exemples de processus et d'application de la gestion du risque qualité sont présentés, entre autres, dans la ligne directrice ICH Q9 reproduite dans la Partie III du présent guide.