
PARTIE III :

GESTION DU RISQUE QUALITÉ (ICH Q9)

Table de matières

1. Introduction	3
2. Champs d'application.....	3
3. Principes de la gestion du risque qualité.....	4
4. Processus général de gestion du risque qualité.....	4
4.1. Responsabilités	5
4.2. Initiation d'un processus de gestion du risque qualité.....	5
4.3. Appréciation du risque.....	5
4.4. Maîtrise/contrôle du risque.....	6
4.5. Communication relative au risque	7
4.6. Revue du risque.....	7
5. Méthodologie de gestion du risque.....	7
6. Intégration de la gestion du risque qualité aux activités de l'industrie et de la réglementation.....	8
7. Définitions	9
8. Références	11
Annexe I : Méthodes et outils de gestion du risque	
I.1 Méthodes de base pour faciliter la gestion du risque.....	12
I.2 Analyse des modes de défaillance et de leurs effets (AMDE) - Failure Mode Effects Analysis (FMEA).....	12
I.3 Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité (AMDEC) - Failure Mode, Effects and Criticality Analysis (FMECA)	12
I.4 Arbre des défaillances - Fault Tree Analysis (FTA)	13
I.5 Analyse des dangers et maîtrise des points critiques (HACCP) - Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP)	12
I.6 Analyse de dangers-exploitabilité (HAZOP) Hazard Operability Analysis (HAZOP)	13
I.7 Analyse préliminaire des dangers (PHA) - Preliminary Hazard Analysis (PHA).....	14
I.8 Classement et filtrage des risques - Risk ranking and filtering	14
I.9 Outils statistiques complémentaires - Supporting statistical tools	15
Annexe II: Exemples d'application de la gestion du risque qualité.....	
II.1 Intégration de la gestion du risque qualité dans les systèmes qualité.....	16
II.2 Intégration de la gestion du risque qualité par les autorités compétentes.....	17
II.3 Intégration de la gestion du risque qualité dans le développement.....	17
II.4 La gestion du risque qualité pour les locaux, équipements et utilités.....	18
II.5 Gestion du risque qualité dans le cadre de la gestion des matières.....	19
II.6 Gestion du risque qualité dans le cadre de la production.....	19
II.7 Gestion du risque qualité dans le cadre des laboratoires de contrôle et des études de stabilité.	20
II.8 Gestion du risque qualité dans le cadre du conditionnement et de l'étiquetage.....	20

1. Introduction

Les principes de la *gestion du risque* sont utilisés efficacement dans de nombreux domaines des affaires et de l'administration, tels que la finance, les assurances, la santé au travail, la santé publique, la pharmacovigilance et par les autorités compétentes. Bien qu'il existe quelques exemples de l'utilisation de la *gestion du risque qualité* dans l'industrie pharmaceutique, ils sont limités et ne rendent pas dûment compte des possibilités offertes par la gestion du risque qualité. De plus, l'importance des *systèmes qualité* est reconnue dans l'industrie pharmaceutique et il devient évident que la gestion du risque qualité est une composante importante d'un système qualité efficace.

Il est couramment admis que le *risque* se définit comme la combinaison de la probabilité d'occurrence d'un *dommage* et de sa *gravité*. Cependant, il est difficile d'atteindre un consensus parmi les parties prenantes quant à l'application de la gestion du risque, dans la mesure où la perception du dommage potentiel, l'évaluation de la probabilité d'occurrence et de la gravité peuvent être différentes. En ce qui concerne les produits pharmaceutiques, malgré la diversité des parties prenantes, parmi lesquels on trouve les patients, les professionnels de la santé, ainsi que les autorités politiques et l'industrie, la protection du patient par la gestion du risque qualité doit être considérée comme de première importance.

La fabrication et l'utilisation d'un médicament, y compris ses composants, entraînent nécessairement un certain degré de risque. Le risque qualité n'est qu'un des éléments du risque global.

Il est important de comprendre que la *qualité* du produit doit être maintenue pendant tout le *cycle de vie du produit*, afin que les caractéristiques importantes pour la qualité du médicament restent conformes à celles déterminées lors des études cliniques. Une approche efficace de la gestion du risque qualité peut permettre de garantir un haut niveau de qualité du médicament pour le patient en donnant des moyens proactifs d'identification et de maîtrise des dommages potentiels pendant le développement et la fabrication. De plus, l'application de la gestion du risque qualité peut améliorer le processus décisionnel lorsqu'un problème qualité se pose. Une gestion efficace du risque qualité peut permettre une prise de décisions plus pertinentes et éclairées, donner aux autorités compétentes des garanties accrues quant à la capacité d'une entreprise à traiter les risques potentiels et peut influencer sur l'étendue et le niveau de surveillance directe exercée par les autorités compétentes.

L'objet du présent document est de proposer une approche systématique de la gestion du risque qualité. Il sert de base ou de document ressource indépendamment des autres documents qualité ICH tout en les étayant, et complète les pratiques, exigences, normes et lignes directrices qualité en vigueur dans l'industrie pharmaceutique et dans le domaine réglementaire.

Il fournit en particulier des indications sur les principes et sur certains outils de gestion du risque qualité pouvant permettre une prise de décision, basée sur le risque, plus efficace et cohérente, à la fois par les autorités compétentes et par l'industrie, en ce qui concerne la qualité des substances actives et des médicaments tout au long de leur cycle de vie. Il ne vise pas à susciter de nouvelles attentes au-delà des exigences réglementaires actuelles.

Il n'est pas toujours approprié ni toujours nécessaire d'employer un processus formel de gestion du risque (à l'aide d'outils reconnus et/ou de procédures internes, par exemple, procédures opérationnelles). L'utilisation de processus informels de gestion des risques (basés sur des outils empiriques et/ou des procédures internes) peut également être considéré comme acceptable.

Un usage approprié de la gestion du risque qualité peut faciliter, sans pour autant occulter, l'obligation pour l'industrie de se conformer aux exigences de la réglementation et ne remplace pas la communication entre l'industrie et les autorités compétentes.

2. Champs d'application

La présente ligne directrice fournit les principes et des exemples d'outils de gestion du risque

qualité pouvant s'appliquer à différents aspects de la qualité pharmaceutique. Ces aspects incluent notamment les étapes de développement, de fabrication, de distribution ainsi que l'inspection et la soumission/révision des procédés tout au long du cycle de vie des substances actives, des médicaments, des produits biologiques et biotechnologiques (y compris l'utilisation des matières premières, solvants, excipients, articles de conditionnement et étiquettes des médicaments, produits biologiques et de biotechnologie).

3. Principes de la gestion du risque qualité

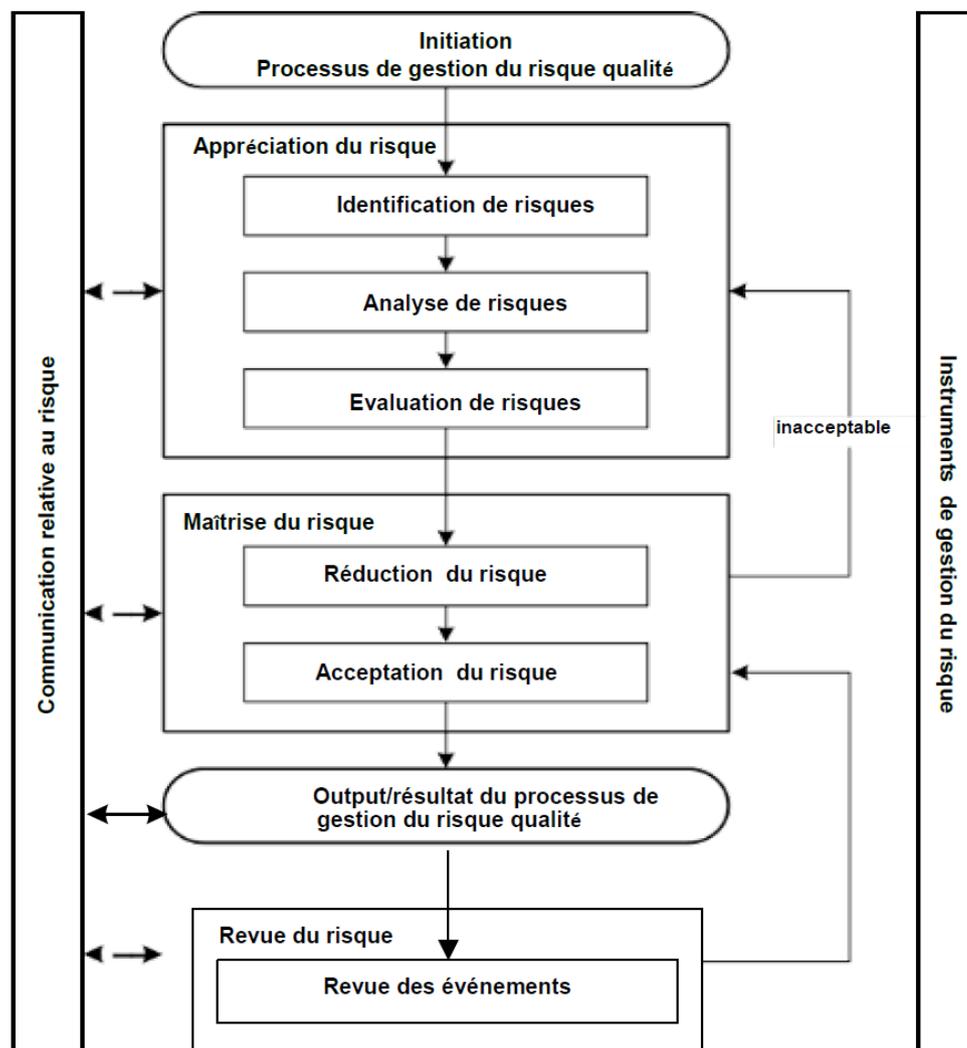
Les deux principes fondamentaux de la gestion du risque qualité sont :

- L'évaluation du risque qualité doit se baser sur la connaissance scientifique et, au final, est étroitement liée à la protection des patients, et
- Le degré d'effort, de formalisation et de documentation du processus de gestion du risque qualité doit être proportionné au niveau de risque considéré.

4. Processus général de gestion du risque qualité

La gestion du risque qualité est un processus systématique d'évaluation, de maîtrise/contrôle, de communication et de surveillance des risques qualité du médicament tout au long du cycle de vie du produit. Un modèle de gestion du risque qualité est schématisé dans le diagramme (figure 1). D'autres modèles peuvent être utilisés. L'accent mis sur chaque étape du diagramme peut varier d'un cas à l'autre, mais un processus robuste prendra en compte tous les éléments selon un niveau de détail adapté au risque considéré.

Figure 1. Aperçu d'un procédé de gestion du risque qualité classique



Les étapes de décision ne sont pas indiqués dans le diagramme précédent car les décisions peuvent intervenir à tout moment du procédé. Il peut s'agir de décisions de revenir à l'étape précédente et de collecter des informations complémentaires, d'ajuster les modèles utilisés ou même de clore le procédé de gestion du risque sur base des informations supportant une telle décision.

Remarque : la mention « inacceptable » dans le diagramme ne fait pas seulement référence à des exigences législatives ou réglementaires, mais aussi à la nécessité de revenir sur l'étape d'évaluation du risque.

4.1. Responsabilités

Les activités de gestion du risque qualité sont habituellement, mais pas toujours, prises en charge par des équipes pluridisciplinaires. Lorsque les équipes sont formées, elles devraient inclure des experts dans les domaines concernés (par exemple, service qualité, développement commercial, ingénierie, affaires réglementaires, opérations de production, vente et marketing, juridique, statistique et clinique) en plus de personnes compétentes en matière de gestion du risque qualité.

Les personnes en charge de la décision devraient :

- assumer la responsabilité de coordonner la gestion du risque qualité au travers des diverses fonctions et services de leur organisation ;
- veiller à ce qu'un processus de gestion du risque qualité soit défini, déployé et examiné et que les ressources nécessaires soient disponibles.

4.2. Initiation d'un processus de gestion du risque qualité

La gestion du risque qualité devrait inclure des processus systématiques conçus pour coordonner, faciliter et améliorer le processus décisionnel fondé sur les connaissances scientifiques, en lien avec le risque. Les étapes possibles employées pour initier et planifier un processus de gestion du risque qualité peuvent inclure les éléments suivants :

- Définir le problème et/ou la question relative au risque, y compris les hypothèses pertinentes identifiant le potentiel de risque ;
- Rassembler les informations contextuelles et/ou les données sur le danger potentiel, le dommage ou l'impact potentiel sur la santé humaine et animale, utile à l'évaluation du risque ;
- Identifier un responsable et allouer les ressources nécessaires ;
- Préciser l'échéancier, les livrables et le niveau de prise de décision adapté au processus de gestion du risque potentiel.

4.3. Appréciation du risque

L'appréciation du risque consiste en l'identification des dangers et l'analyse et l'évaluation des risques associés à l'exposition à ces dangers (tels que définis ci-après). L'évaluation du risque qualité commence par une description très précise du problème ou de la question liée au risque. Lorsque le risque en question est bien défini, un outil de gestion du risque approprié (cf. exemples de la section 5) et les types d'information nécessaires à la résolution du problème lié à ce risque seront plus facilement identifiables. Pour aider à définir précisément le(s) risque(s) à des fins d'évaluation, trois questions fondamentales sont souvent utiles :

1. Quels problèmes pourraient se poser ?
2. Quelle est la probabilité que ces problèmes se posent ?
3. Quelles sont les conséquences (gravité) ?

L'identification du risque est l'utilisation systématique d'informations pour identifier les dangers afférents à la question liée au risque ou à la description du problème. Ces

informations peuvent inclure des données historiques, une analyse théorique, des opinions de personnes bien informées et les préoccupations des parties prenantes. L'identification du risque potentiel aborde la question «Quels problèmes pourraient se poser? », et incluant l'identification des conséquences possibles. Cette question sert de base aux étapes suivantes du processus de gestion du risque qualité.

L'analyse du risque est l'estimation du risque associé aux dangers identifiés. C'est le processus qualitatif ou quantitatif qui consiste à lier la probabilité de la survenue des dommages et leur gravité. Avec certains outils de gestion du risque, la capacité à détecter les dommages (déteçtabilité) est également un facteur pris en compte dans l'estimation du risque.

L'évaluation du risque compare le risque identifié et analysé à des critères de risque donnés. Les évaluations de risque tiennent compte de l'importance des données recueillies pour chacune des trois questions.

Dans une évaluation efficace des risques, la fiabilité des données est importante car elle détermine la qualité des résultats. Le fait de révéler les hypothèses et les sources raisonnables d'incertitude renforce la confiance dans ces résultats et/ou aide à identifier ses limites. L'incertitude est due à l'association de connaissances incomplètes relatives à un processus et à sa variabilité prévisible ou non. Les sources courantes d'incertitude sont notamment les lacunes dans la connaissance en sciences pharmaceutiques et dans la connaissance des processus, les sources de dommage (par exemple, modes de défaillance des processus, sources de variabilité) et la probabilité de détection des problèmes.

Le résultat d'une évaluation des risques est soit une estimation quantitative du risque, soit une description qualitative d'une étendue du risque potentiel. Lorsque le risque est exprimé de façon quantitative, une probabilité numérique est employée. Autrement, le risque potentiel peut être exprimé à l'aide d'adjectifs qualitatifs, comme « haut », « moyen » ou « bas », qui devraient être définis le plus précisément possible. Parfois, un « score de risque » est employée pour définir plus précisément les adjectifs de classement des risques.

Dans les évaluations quantitatives du risque, une estimation du risque permet d'évaluer la probabilité de survenue d'un dommage lié à un contexte susceptible de générer un risque. Ainsi, l'estimation quantitative du risque s'applique à un dommage donné. D'autre part, certains outils de gestion du risque utilisent une mesure du risque relatif pour intégrer divers niveaux de gravité et de probabilité dans une estimation globale du risque relatif. Les étapes intermédiaires lors d'un processus de notation peuvent également comprendre une estimation quantitative du risque.

4.4. Maîtrise/contrôle du risque

La maîtrise/contrôle du risque inclut la prise de décision visant à diminuer et/ou accepter des risques. L'objectif de la maîtrise/contrôle du risque est de ramener le risque à un niveau acceptable. L'ampleur des efforts mis en œuvre lors de cette étape doit être proportionnelle à l'importance du risque. Les personnes en charge de la décision peuvent utiliser des processus différents, y compris une analyse coût-bénéfice, pour déterminer le niveau optimal de maîtrise du risque.

La maîtrise/contrôle du risque peut se focaliser sur les questions suivantes :

- Le risque dépasse-t-il un niveau acceptable ?
- Que peut-on faire pour diminuer ou éliminer les risques ?
- Quel est le juste équilibre entre les avantages, les risques et les ressources ?
- La maîtrise des risques identifiés génère-t-elle de nouveaux risques ?

La réduction du risque s'attache aux processus permettant de diminuer ou d'éviter un risque qualité lorsqu'il dépasse un seuil spécifié (acceptable) (cf. figure 1). La réduction du risque peut comprendre des mesures prises pour diminuer la gravité et la probabilité

des dommages. Les processus qui améliorent la détectabilité des dangers et des risques qualité peuvent également être utilisés dans le cadre d'une stratégie de maîtrise/contrôle du risque. La mise en œuvre de mesures de réduction du risque peut introduire de nouveaux risques dans le système ou accroître l'importance d'autres risques existants. En conséquence, il peut être approprié de revoir l'évaluation du risque pour identifier et évaluer tout changement possible en matière de risque après mise en œuvre d'un processus de réduction du risque

L'acceptation du risque est une décision prise pour accepter un risque. L'acceptation du risque peut être une décision formelle d'accepter un risque résiduel ou peut être une décision passive dans laquelle les risques résiduels ne sont pas précisés. Pour certains types de dommages, même les meilleures pratiques de gestion du risque qualité peuvent ne pas éliminer complètement le risque. Dans ces circonstances, il peut être admis qu'une stratégie adaptée de gestion du risque qualité ait été appliquée et que le risque qualité ait été réduit à un niveau déterminé (acceptable). Ce niveau acceptable (déterminé) dépend de nombreux paramètres et doit être décidé au cas par cas.

4.5. Communication relative au risque

La communication relative au risque est le partage d'informations sur le risque et la gestion du risque entre les personnes en charge de la décision et d'autres intervenants. Les parties peuvent communiquer à toute étape du processus de gestion du risque (cf. figure 1 : flèches en pointillé). Le résultat du processus de gestion du risque qualité doit être communiqué et documenté de façon appropriée (cf. figure 1 : flèches continues). La communication peut comprendre les échanges entre les parties concernées ; par exemple, les autorités compétentes et l'industrie, l'industrie et le patient, les échanges au sein d'une entreprise, d'une industrie ou de l'autorité compétente, etc. Les informations incluses peuvent être liées à l'existence, la nature, la forme, la probabilité, la gravité, l'acceptabilité, la maîtrise, le traitement, la détectabilité ou d'autres aspects des risques qualité. Il n'est pas nécessaire de communiquer sur chacune ou sur toutes les acceptations d'un risque. Entre l'industrie et les autorités compétentes, la communication sur les décisions de gestion du risque qualité peut être effectuée par les voies existantes, précisées dans les règlements et les lignes directrices.

4.6. Revue du risque

La gestion du risque fait partie intégrante du processus de gestion de la qualité. Un mécanisme de revue et de suivi des événements doit être mis en œuvre.

Les résultats du processus de gestion du risque doivent être revus pour prendre en compte les nouvelles connaissances et l'expérience. Une fois un processus de gestion du risque qualité initié, il continue à être utilisé pour les événements qui peuvent avoir un impact sur la décision initiale de gestion du risque qualité, que ces événements soient planifiés (par exemple, résultats de revue des produits, des inspections, des audits, de la maîtrise des changements) ou non planifiés (par exemple, cause/ origine déterminée par les investigations menées sur les anomalies, rappels). La fréquence de tout examen doit reposer sur le niveau de risque. L'examen des risques peut inclure une nouvelle évaluation des décisions d'acceptation du risque (section 4.4).

5. Méthodologie de gestion du risque

La gestion du risque qualité appuie une approche scientifique et pratique de la prise de décisions. Elle fournit des méthodes documentées, transparentes et reproductibles pour réaliser les étapes du processus de gestion du risque qualité sur la base des connaissances actuelles portant sur l'évaluation de la probabilité, de la gravité et, parfois, de la détectabilité du risque.

Habituellement, les risques en matière de qualité sont évalués et gérés par des moyens divers et informels (procédures empiriques et/ou internes) reposant, par exemple, sur la compilation d'observations, l'analyse de tendances et d'autres informations. De telles approches continuent de fournir des informations utiles qui peuvent étayer des domaines

comme le traitement des réclamations, la gestion des défauts de qualité, des dérives et l'affectation de ressources.

En outre, l'industrie pharmaceutique et les autorités compétentes peuvent évaluer et gérer le risque à l'aide d'outils de gestion du risque reconnus et/ou de procédures internes (par exemple, procédures opérationnelles). La liste non exhaustive ci-dessous récapitule certains de ces outils (des informations supplémentaires figurent en annexe 1 et au chapitre 8) :

- Méthodes de base pour faciliter la gestion du risque (diagrammes, formulaires de vérification, etc.) ;
- Analyse des modes de défaillance et de leurs effets - AMDE (Failure Mode Effects Analysis - FMEA) ;
- Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité - AMDEC (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis – FMECA) ;
- Analyse par arbre des défaillances (Fault Tree Analysis – FTA) ;
- Analyse des dangers et maîtrise des points critiques (Hazard Analysis and Critical Control Points - HACCP) ;
- Analyse de dangers-exploitabilité (Hazard Operability Analysis - HAZOP) ;
- Analyse préliminaire des dangers (Preliminary Hazard Analysis - PHA) ;
- Classement et filtration des risques (« risk ranking and filtering ») ;
- Outils statistiques complémentaires (« supporting statistical tools »).

Il peut être approprié d'adapter ces outils pour les utiliser dans des domaines liés à la qualité des substances actives et des médicaments. Les méthodes de gestion du risque qualité et les outils statistiques peuvent être utilisés en combinaison (par exemple, évaluation du risque par probabilités). Une utilisation combinée d'outils assure une souplesse qui peut faciliter l'application des principes de gestion du risque qualité.

Le degré de rigueur et de formalisme de la gestion du risque qualité doit refléter l'état des connaissances et être proportionné à la complexité et/ou la criticité du problème à résoudre.

6. Intégration de la gestion du risque qualité aux activités de l'industrie et de la réglementation

La gestion du risque qualité est un processus qui repose sur des décisions scientifiques et pratiques lorsqu'elle est intégrée à des systèmes qualité (cf. Annexe II). Comme le souligne l'introduction, une utilisation appropriée de la gestion du risque qualité ne dispense pas l'industrie de son obligation de se conformer aux exigences réglementaires. Pour autant, une gestion efficace du risque qualité peut faciliter une prise de décision plus pertinente et éclairée, peut fournir aux autorités compétentes une plus grande assurance quant à la capacité d'une entreprise à traiter les risques potentiels et avoir des répercussions sur la portée et le niveau de surveillance réglementaire directe. En outre, la gestion du risque qualité peut favoriser un meilleur usage des ressources par toutes les parties.

La formation du personnel de l'industrie comme des autorités compétentes aux processus de gestion du risque qualité offre une meilleure compréhension des processus de prise de décision et consolide la confiance dans les résultats de la gestion du risque qualité.

La gestion du risque qualité doit être intégrée aux opérations courantes et documentée de façon appropriée. L'Annexe II donne des exemples de situations où la gestion du risque qualité peut fournir des informations susceptibles d'être utilisées dans diverses activités pharmaceutiques. Ces exemples sont fournis à titre d'illustration seulement et ne doivent pas être considérés comme une liste exhaustive ou fermée.

Ces exemples n'ont pas pour objectif de susciter de nouvelles attentes au-delà des exigences actuelles de la réglementation.

Exemples concernant les opérations de l'industrie et des autorités compétentes (cf. Annexe

II) :

- Gestion de la qualité.

Exemples concernant les opérations et activités industrielles (cf. Annexe II) :

- Développement
- Locaux, équipements et infrastructures
- Gestion des équipements
- Production
- Laboratoire de contrôle et essais de stabilité
- Conditionnement et étiquetage.

Exemples concernant les opérations pour des autorités compétentes (cf. Annexe II) :

- Activités d'inspection et d'évaluation.

Alors qu'en matière de réglementation les décisions continuent d'être prises au niveau local, une interprétation et une application communes des principes de la gestion du risque qualité peuvent favoriser une confiance réciproque et favoriser des prises de décisions plus cohérentes entre les autorités compétentes basée sur les mêmes informations. Cette collaboration peut être importante dans l'élaboration de principes et de lignes directrices qui d'intègrent et soutiennent des pratiques de gestion du risque qualité.

7. Définitions

Acceptation du risque :

Décision d'accepter un risque (Guide ISO 73).

Analyse de risque :

Estimation du risque associé aux dangers identifiés.

Appréciation du risque :

Processus systématique d'organisation des informations afin d'étayer les décisions dans le cadre d'une gestion du risque. Cela comprend l'identification des dangers ainsi que l'analyse et l'évaluation des risques associés à l'exposition à ces dangers.

Communication du risque :

Partage des informations relatives à un risque et à sa gestion entre la personne en charge de la décision et les autres parties prenantes.

Cycle de vie du produit :

Toutes les phases de la vie d'un produit, de sa mise au point initiale et de sa commercialisation jusqu'à l'arrêt du produit.

Danger :

Source potentielle d'un dommage (ISO/IEC Guide 51).

Décideur(s)/Personne(s) en charge de la décision :

Personne(s) ayant la compétence et l'autorité nécessaires pour prendre des décisions appropriées en temps opportun concernant la gestion du risque qualité.

DéTECTABILITÉ :

Capacité de déceler ou déterminer l'existence, la présence ou un fait d'un danger.

Dommmage :

Dommmage causé à la santé, comprenant les dommmages liés à un problème qualité ou de non disponibilité d'un médicament.

Évaluation du risque :

Comparaison du risque estimé en regard des critères de risque donnés en utilisant une échelle quantitative ou qualitative pour déterminer l'importance du risque.

Examen/revue du risque :

Examen ou suivi des données provenant du processus de gestion du risque en tenant compte (le cas échéant) des nouvelles connaissances scientifiques et de l'expérience liée à ce risque.

Exigences :

Les besoins ou attentes explicites ou implicites des patients ou de ceux qui les représentent (par exemple : professionnels de la santé, autorités compétentes et législateurs). Dans ce document, le terme « exigences » ne recouvre pas seulement des exigences administratives, légales ou réglementaires, mais aussi des besoins et des attentes.

Gestion du risque :

Application systématique de la politique, des procédures et des pratiques de gestion de la qualité lors de l'appréciation, de la maîtrise/contrôle, de la communication et de l'examen/revue du risque.

Gestion du risque qualité :

Processus systématique pour l'évaluation, la maîtrise/contrôle, la communication et l'examen/revue des risques en matière de qualité d'une substance active ou d'un médicament tout au long de son cycle de vie.

Gravité :

Mesure des conséquences possibles d'un danger.

Identification du risque :

Utilisation systématique d'informations permettant d'identifier les sources potentielles de dommages (dangers) se rapportant à un risque ou un problème donné.

Maîtrise/contrôle du risque :

Actions mises en œuvre pour appliquer les décisions de gestion du risque (Guide ISO 73).

Parties prenantes :

Personne, groupe ou organisation qui peut influencer sur un risque, être concerné ou se sentir concerné par un risque. Les personnes en charge de la décision peuvent, elles aussi, être des parties prenantes. Dans le cadre de cette ligne directrice, les principales parties prenantes sont les patients, les professionnels de santé, les autorités compétentes et les industriels.

Qualité :

Degré de conformité d'un ensemble de caractéristiques inhérentes à un produit, d'un système ou d'un procédé aux exigences demandées (se référer à la définition de la qualité d'une substance active et d'un médicament de la ligne directrice ICHQ6A).

Réduction du risque :

Mesures prises pour diminuer la probabilité d'apparition d'un dommage et la gravité de celui-ci.

Risque :

Combinaison de la probabilité d'apparition d'un dommage et de sa gravité (Guide ISO/IEC 51).

Système qualité :

Ensemble de tous les aspects d'un système qui met en œuvre une politique qualité et veille à ce que les objectifs soient atteints.

Tendance :

Terme statistique se référant se référant à l'orientation ou la vitesse de changement d'une ou plusieurs variables.

8. Références

ICH Q8 Développement pharmaceutique.

ISO/IEC Guide 73:2002 – Gestion du risque - Vocabulaire – lignes directrices à employer dans les normes.

ISO/IEC Guide 51:1999 – Aspects liés à la sécurité - lignes directrices à inclure dans les normes.

Process Mapping by the American Productivity & Quality Center, 2002, ISBN 1928593739.
IEC 61025 – Analyse de l'arbre des défaillances (Fault Tree Analysis – FTA).

IEC 60812 Techniques d'analyse de la fiabilité des systèmes – Procédures d'analyse des modes de défaillance et de leurs effets (Analysis Techniques for system reliability— Procedures for failure mode and effects analysis - FMEA).

Failure Mode and Effect Analysis, FMEA from Theory to Execution, 2nd Edition 2003, D. H. Stamatis, ISBN 0873895983.

Guidelines for Failure Modes and Effects Analysis (FMEA) for Medical Devices, 2003 Dyadem Press, ISBN 0849319102.

The Basics of FMEA, Robin McDermott, Raymond J. Mikulak, Michael R. Beauregard 1996, ISBN 0527763209.

WHO Technical Report Series No 908, 2003, Annex 7 Application of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) methodology to pharmaceuticals.

IEC 61882 - Analyse de risques et d'opérabilité (Operability Analysis - HAZOP). ISO 14971:2000 - Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux. ISO 7870:1993 – Cartes de contrôle.

ISO 7871:1997 - Cartes des sommes cumulées.

ISO 7966:1993 - Cartes de contrôle pour acceptation. ISO 8258:1991 - Cartes de contrôle de Shewhart.

What is Total Quality Control ?; The Japanese Way, Kaoru Ishikawa (Traduit par David J. Liu), 1985, ISBN 0139524339.

ANNEXE I : Méthodes et outils de gestion du risque

L'objet de cette annexe est d'offrir un aperçu général et des références à certains outils principaux qui peuvent être employés par l'industrie et par les autorités compétentes pour gérer le risque qualité. Les références sont données pour aider à améliorer les connaissances et fournir des informations détaillées, sur un outil particulier. Il ne s'agit pas d'une liste exhaustive. Il est important de noter qu'aucun outil ou ensemble d'outils n'est applicable à toutes les situations dans lesquelles une procédure de gestion du risque qualité est employée.

1.1 Méthodes de base pour faciliter la gestion du risque

Les techniques simples couramment utilisées pour structurer la gestion du risque en organisant les données et en facilitant la prise de décision, sont, entre autres :

- Les diagrammes,
- Les formulaires de vérification,
- La cartographie de processus,
- Les schémas de cause à effets (aussi appelé diagramme Ishikawa ou diagramme en arête de poisson).

1.2 Analyse des modes de défaillance et de leurs effets (AMDE)

L'AMDE (cf. IEC 60812) permet une évaluation des modes de défaillance potentielle des procédés et de leur effet probable sur les résultats et/ou l'efficacité du produit. Une fois les modes de défaillance établis, la réduction du risque peut être utilisée pour éliminer, contenir, réduire ou maîtriser les défaillances potentielles. L'AMDE s'appuie sur la connaissance des produits et des processus. L'AMDE décompose l'analyse de processus complexes en étapes gérables. Il s'agit d'un outil puissant pour résumer les grands modes de défaillance, leurs causes et leurs effets probables.

Cas possibles d'utilisation

L'AMDE peut être employée pour établir les priorités en matière de risque et contrôler l'efficacité des activités de maîtrise du risque.

L'AMDE peut s'appliquer aux locaux et équipements et peut être utilisée pour analyser une opération de fabrication et son impact sur un produit ou processus. Elle identifie les éléments/opérations au sein du système qui le rendent vulnérable. Les résultats de l'AMDE peuvent servir de base aux activités de conception ou à une analyse plus approfondie, ou guider le déploiement des ressources.

1.3 Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité (AMDEC)

L'AMDE peut être élargie en vue d'intégrer une enquête sur le degré de gravité des conséquences, leurs probabilités respectives de survenue et leur détectabilité, devenant ainsi une Analyse des Modes de Défaillance, de leurs effets et de leur Criticité (AMDEC, cf. IEC 60812). Pour pouvoir effectuer une telle analyse, les spécifications du produit ou du processus doivent être établies.

L'AMDEC peut identifier les domaines où des mesures préventives supplémentaires peuvent être appropriées pour minimiser les risques.

Cas possibles d'utilisation

L'AMDEC est essentiellement utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour les défaillances et risques associés aux procédés de fabrication. Toutefois, elle ne se limite pas à cet usage. L'issue d'une AMDEC est une « cotation » de risque relatif donnée à chaque mode de défaillance, utilisée pour les classer sur une base de risque relatif.

1.4 Arbre des défaillances (FTA)

L'arbre des défaillances (cf. IEC 61025) est une approche qui prend pour hypothèse la

défaillance de la fonctionnalité d'un produit ou d'un processus. Cet outil évalue une par une les défaillances du système (ou du sous-système), mais peut combiner plusieurs causes de défaillance en identifiant les chaînes causales. Les résultats sont représentés graphiquement sous la forme d'un arbre des modes de défaillance. À chaque niveau de l'arbre, les combinaisons de modes de défaillance sont décrites à l'aide d'opérateurs logiques (ET, OU, etc.). L'arbre des défaillances repose sur la connaissance des experts sur les processus pour identifier les causes de défaillances.

Cas possibles d'utilisation

L'arbre des défaillances peut servir à établir le chemin vers la cause principale de la défaillance. L'arbre des défaillances peut être utilisé pour enquêter sur des réclamations ou des déviations afin de parfaitement comprendre leur cause principale et pour veiller à ce que les améliorations prévues résolvent complètement le problème et n'en entraînent pas d'autres (c'est à dire résoudre un problème en causant un problème différent). L'arbre des défaillances est un outil efficace pour évaluer comment des facteurs multiples peuvent affecter un problème donné. Le résultat de l'arbre des défaillances comprend une représentation visuelle des modes de défaillances. Cette méthode est utile à la fois à l'appréciation du risque et au développement de programmes de surveillance.

1.5 Analyse des dangers et maîtrise des points critiques (HACCP)

L'HACCP est un outil systématique, proactif et préventif destiné à garantir la qualité, la fiabilité et la sécurité d'un produit (cf. Série de Rapports techniques de l'OMS, N° 908, 2003 Annexe 7). Il s'agit d'une approche structurée qui applique des principes techniques et scientifiques à l'analyse, l'évaluation, la prévention et la maîtrise du risque ou de(s) conséquence(s) néfaste(s) de dangers dus à la conception, au développement, à la production et à l'utilisation de produits.

L'HACCP se compose des sept étapes suivantes :

1. mener une analyse des dangers et identifier les mesures préventives pour chaque étape du processus;
2. déterminer les points de contrôle critiques;
3. établir les limites critiques;
4. créer un système de surveillance des points de contrôle critiques;
5. élaborer l'action corrective à entreprendre lorsque la surveillance montre que les points de contrôle critiques ne sont plus maîtrisés;
6. établir un système de vérification de l'efficacité du fonctionnement du système HACCP;
7. mettre en place un système d'enregistrement.

Cas possibles d'utilisations

Il est possible d'utiliser l'HACCP pour identifier et gérer les risques associés aux dangers d'origine physique, chimique et biologique (y compris la contamination microbiologique). L'HACCP est plus utile lorsque la connaissance des produits et des processus est suffisamment approfondie pour aider à l'identification des points de contrôle critiques. Les données résultant d'une analyse HACCP donnent une information sur la gestion du risque qui améliore la surveillance des points critiques, non seulement dans le cadre du procédé de fabrication, mais aussi dans les autres phases du cycle de vie.

1.6 Analyse de dangers-exploitabilité (HAZOP)

La méthode d'une analyse HAZOP (cf. IEC 61882) part de l'hypothèse que les risques découlent de dérives par rapport aux paramètres de conception ou de conduite des processus. Il s'agit d'une technique de brainstorming visant à identifier les dangers à l'aide de « mots-guides ». Ces « mots-guides » (par exemple : Non, Plus, Autre que, Partie de, etc.) sont appliqués aux paramètres pertinents du processus (par exemple : contamination, température) pour aider à identifier les dérives potentielles par rapport aux paramètres d'utilisation normaux ou de conception. Elle est souvent menée par une équipe d'experts

ayant de l'expérience dans la conception du procédé ou du produit et de ses applications.

Cas possibles d'utilisations

La méthode HAZOP peut être appliquée aux procédés de fabrication, y compris à la sous-traitance de production et de formulation, ainsi qu'aux fournisseurs en amont, aux équipements et aux locaux utilisés pour les substances actives et les médicaments. Elle a initialement été utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour évaluer les dangers liés à la sécurité des procédés. Comme c'est le cas avec l'HACCP, les données résultant d'une analyse HAZOP donnent une liste d'opérations critiques pour la gestion du risque. Cela facilite la surveillance régulière des points critiques du procédé de fabrication.

1.7 Analyse préliminaire des dangers (PHA)

L'analyse préliminaire des dangers est un outil d'analyse basé sur l'expérience antérieure ou la connaissance d'un danger ou d'une défaillance pour identifier des dangers, des situations dangereuses ou des événements à venir susceptibles de générer des dommages et d'autre part pour estimer leur probabilité d'apparition pour une activité, un produit, des locaux ou un système donnés.

L'outil se compose de :

- 1) l'identification de l'éventualité d'apparition d'un risque,
- 2) l'évaluation qualitative de l'ampleur des préjudice ou dommage possibles sur la santé qui résulte de ce risque,
- 3) un classement relatif du danger en combinant la gravité et de la probabilité d'apparition,
- 4) l'identification des mesures correctives possibles.

Cas possibles d'utilisations

L'analyse préliminaire des risques peut être utile pour analyser des systèmes existants ou prioriser des dangers lorsque les circonstances empêchent l'utilisation de méthodes plus approfondies. Elle peut être utilisée d'une part dans le cadre de la conception de locaux, de procédés ou de produits, d'autre part pour évaluer les différents types de dangers liés au type général d'un produit, puis à la classe de produits et finalement un produit spécifique. L'analyse préliminaire des dangers est communément utilisée dans les premières étapes du développement d'un projet lorsque peu d'informations détaillées sur la conception ou de procédures opératoires sont disponibles ; ainsi, elle est souvent utilisée lors d'études préliminaires et précède d'autres analyses. En règle générale, les dangers identifiés dans l'analyse préliminaire des risques sont réévalués avec d'autres outils de gestion du risque comme ceux qui sont cités dans ce chapitre.

1.8 Classement et filtrage des risques - "Risk ranking and filtering »

La méthode de « risk ranking and filtering » est un outil de comparaison et de classification des risques. La classification des risques dans les systèmes complexes nécessite l'évaluation de multiples facteurs quantitatifs et qualitatifs divers pour chaque risque. L'outil implique de décomposer le risque initial en autant de composantes nécessaire à l'identification des facteurs intervenant dans le risque. La combinaison de ces facteurs de risques permet d'établir un score de risque qui sera utilisée pour classer les risques. Des « filtres », sous forme de facteurs de pondération ou de valeurs seuil pour le score de risque, peuvent être utilisés pour normaliser ou adapter le classement du risque aux objectifs en matière de gestion ou de politique.

Cas possibles d'utilisations

La méthode de « Risk ranking and filtering » peut servir à établir les priorités en matière d'inspection /audit de sites de fabrication par les autorités compétentes ou les industriels. Les méthodes de classement des risques sont particulièrement utiles dans les situations pour lesquelles l'ensemble des risques et la gestion de leurs conséquences sous-jacentes sont variés et difficilement comparables au moyen d'un seul outil d'analyse. La classification des risques est utile lorsque la direction à la nécessité d'évaluer des risques qui ont été

appréciés de façon quantitative et qualitative au sein d'une même organisation.

1.9 Outils statistiques complémentaires

Les outils statistiques peuvent intervenir en tant qu'aide et support à la gestion du risque qualité. Ils peuvent permettre une évaluation efficace des données, aider à déterminer la signification d'(un) ensemble(s) de données et fiabiliser la prise de décision. Une liste des principaux outils statistiques couramment utilisés dans l'industrie pharmaceutique figure ci-après :

- Cartes de contrôle, par exemple :
 - Cartes de contrôle pour acceptation (cf. ISO 7966) ;
 - Cartes de contrôle avec moyenne arithmétique et limites de surveillance (cf. ISO 7873);
 - Cartes des sommes cumulées (cf. ISO 7871) ;
 - Cartes de contrôle de Shewhart (cf. ISO 8258) ;
 - Moyenne mobile pondérée.
 - Plan d'expériences
 - Histogrammes
 - Diagrammes de Pareto
 - Analyse de capacité des procédés
-

ANNEXE II : Exemples d'application de la gestion du risque qualité

L'objectif de la présente annexe est d'identifier l'utilisation potentielle que l'on peut faire des principes et outils de la gestion de la qualité dans l'industrie et par les autorités compétentes. Cependant le choix d'outils spécifiques de gestion du risque dépend exclusivement des faits et des circonstances considérées.

Ces exemples sont donnés à titre indicatif pour illustrer les différentes utilisations possibles de la gestion du risque qualité. Cette annexe n'a pas pour but d'ajouter de nouvelles attentes aux exigences réglementaires actuelles.

II.1 Intégration de la gestion du risque qualité dans les systèmes qualité

Documentation

Examiner les exigences réglementaires actuelles et la façon de les appliquer ; Déterminer la nécessité et/ou élaborer les SOP's, lignes directrices, ... ;

Formation et éducation

Déterminer le besoin en termes de formation initiale et continue en se basant sur l'éducation, l'expérience et les habitudes de travail du personnel, ainsi que sur une évaluation périodique des formations précédentes (par exemple, leur efficacité).

Mettre en évidence la formation, l'expérience, les qualifications et les capacités physiques du personnel à exécuter une opération avec fiabilité et sans impact négatif sur la qualité du produit.

Défauts qualité

Fournir la base pour identifier, évaluer et communiquer l'impact qualité potentiel d'un défaut qualité présumé, d'une réclamation, d'une tendance, d'un écart, d'une enquête, d'un résultat analytique hors spécifications, etc.

Améliorer la communication relative au risque et déterminer les mesures appropriées à mettre en œuvre pour traiter des défauts de qualité significatif, conjointement avec les autorités compétentes (par exemple, rappel).

Audit / Inspection

Définir la périodicité et le champ des audits, internes et externes, en prenant en compte des facteurs tels que :

- Les exigences réglementaires existantes ;
- Le statut de conformité globale et l'historique de l'entreprise ou du site ;
- La robustesse de la gestion du risque qualité menée par l'entreprise ;
- La complexité du site ;
- La complexité du procédé de fabrication ;
- La complexité du médicament et son importance thérapeutique;
- Le nombre et l'importance des dommages (par exemple : rappel de lot) ;
- Les résultats des audits/inspections précédents ;
- Les changements substantiels intervenus en matière de locaux, d'équipements, de procédés, de personnel clés ;
- L'expérience en matière de fabrication d'un médicament (par exemple : fréquence, volume, nombre de lots) ;
- Les résultats des contrôles effectués par des laboratoires de contrôle officiels.

Revue périodique

Sélectionner, évaluer et interpréter les tendances issues des données collectées lors de la revue qualité des produits.

Interpréter les données de contrôle (par exemple : pour étayer la nécessité d'une revalidation ou d'un changement en matière d'échantillonnage).

Gestion du changement / Maîtrise du changement

Gérer les changements en tenant compte de l'expérience et des informations disponibles provenant du développement pharmaceutique ou de la fabrication.

Évaluer l'impact des changements sur la disponibilité du produit final.

Évaluer l'impact sur la qualité des produits des changements intervenus en matière de locaux, d'équipement, de matières, de procédé de fabrication ou de transferts de technologie.

Déterminer les actions appropriées préalables à la mise en œuvre d'un changement, par exemple, contrôles supplémentaires, (re)qualification, (re)validation ou communication avec les autorités compétentes.

Amélioration continue

Faciliter l'amélioration continue des procédés tout au long du cycle de vie du produit.

II.2 Intégration de la gestion du risque qualité par les autorités compétentes

Activités d'inspection et d'évaluation

Aider à allouer les ressources, par exemple dans le cadre de la périodicité et de la planification des inspections, et du contenu des inspections et des évaluations (cf. la section « Audit » de l'Annexe II.1).

Évaluer l'importance, par exemple, des défauts de qualité, rappels de lot potentiels et conclusions des inspections.

Déterminer l'opportunité et le type de suivi réglementaire post-inspection.

Évaluer les informations soumises par l'industrie, y compris les informations relatives au développement pharmaceutique.

Évaluer l'impact des changements ou des modifications demandés.

Identifier les risques qui doivent faire l'objet d'une communication entre les inspecteurs et les évaluateurs pour permettre une meilleure compréhension de la manière dont ces risques peuvent être ou sont maîtrisés (par exemple : libération paramétrique, concept PAT / Process Analytical Technology).

II.3 Intégration de la gestion du risque qualité dans le développement

Concevoir un médicament de qualité et son procédé de fabrication pour obtenir de façon constante la qualité attendue du produit (voir ICH Q8).

Renforcer la connaissance de l'efficacité d'un produit au travers d'un large éventail de spécifications (par exemple, granulométrie, teneur en eau, fluidité), des possibilités de traitement et de paramètres du procédé.

Évaluer les caractéristiques critiques des matières premières, solvants, substances actives (Active Pharmaceutical Ingredient ou API), excipients ou articles de conditionnement.

Établir les spécifications appropriées, identifier les paramètres critiques des procédés et établir les contrôles en cours de fabrication (par exemple : en utilisant des informations provenant d'études du développement pharmaceutique en fonction de l'importance clinique des caractéristiques qualité et l'aptitude à les contrôler pendant la fabrication).

Diminuer la variabilité des caractéristiques qualité :

- réduire les défauts des matières et du produit,

- réduire les défauts de fabrication.

Évaluer le besoin d'études complémentaires (par exemple : bioéquivalence, stabilité) lors du passage au stade industriel et pendant les transferts de technologie.

Utiliser le concept de « design space » (cf. ICH Q8).

II.4 La gestion du risque qualité pour les locaux, équipements et utilités

Conception des locaux et équipements

Déterminer les zones appropriées lors de la conception des bâtiments et locaux, en tenant compte par exemple :

- des flux de matières et de personnel,
- de la maîtrise de la contamination,
- des mesures de lutte contre les nuisibles,
- de la prévention des contaminations croisées,
- des types d'équipements : clos ou non,
- de l'utilisation de zones d'atmosphère contrôlée ou d'isolateurs,
- des locaux ou équipements dédiés ou isolés.

Déterminer la qualité des matériaux pour les équipements et conteneurs en contact avec les produits (par exemple : sélection de la qualité d'acier inoxydable, des joints d'étanchéité, des lubrifiants).

Déterminer les utilités nécessaires (par exemple : vapeur, gaz, source d'énergie, air comprimé, chauffage, centrales de traitement d'air (HVAC), eau).

Déterminer le niveau approprié de maintenance préventive pour les équipements associés (par exemple : stock de pièces détachées nécessaires).

Aspects liés à l'hygiène dans les locaux

Protéger les produits des dangers environnementaux, y compris des dangers chimiques, microbiologiques et physiques (par exemple : en déterminant un habillage approprié et des règles d'hygiène).

Protéger l'environnement des dangers liés au produit en cours de fabrication (par exemple : personnel, risque de contaminations croisées).

Qualification des locaux, du matériel, des utilités.

Déterminer la portée et l'étendue de la qualification des locaux, des bâtiments et des équipements de production et/ou instruments de laboratoire (en incluant les méthodes d'étalonnage appropriées).

Nettoyage des équipements et contrôle de l'environnement

Différencier les initiatives et les décisions en fonction de l'utilisation visée (par exemple : usage multiple *versus* unique, production en continu ou par lot).

Déterminer des limites acceptables (spécifiées) pour la validation de nettoyage.

Étalonnage/maintenance préventive

Etablir des calendriers d'étalonnage et d'entretien appropriés.

Systèmes informatisés et automates

Sélectionner l'architecture du matériel et du logiciel informatique (par exemple : module, structure, tolérance aux défaillances).

Déterminer l'étendue de la validation, par exemple :

- identification des paramètres de performance critique ;

- sélection des exigences et conception ;
- examen des codes sources ;
- étendue des méthodes de vérification et d'essai;
- fiabilité des enregistrements et des signatures électroniques.

II.5 Gestion du risque qualité dans le cadre de la gestion des matières

Estimation et évaluation des fournisseurs et des sous-traitants

Fournir une évaluation détaillée des fournisseurs et des sous-traitants (par exemple : audits, contrats qualité passés avec les fournisseurs).

Matières premières

Estimer les différences et les risques qualité possibles liés à la variabilité des matières premières (par exemple : limite de validité, voie de synthèse).

Utilisation des matières

Déterminer s'il convient d'utiliser des matières en quarantaine (par exemple : utilisation en fabrication).

Déterminer l'opportunité des retraitements, récupération ou de réutiliser des produits retournés.

Conditions de stockage, logistique et de distribution

Évaluer la pertinence des dispositions prises pour assurer le maintien des conditions appropriées de transport et de stockage (par exemple : température, humidité, type de conteneurs).

Déterminer les conséquences possibles sur la qualité d'un médicament d'une déficience des conditions de stockage ou de transport (par exemple : gestion de la chaîne du froid) conjointement avec d'autres lignes directrices ICH.

Entretenir les infrastructures (par exemple : capacité à garantir des conditions correctes d'expédition, de stockage intermédiaire, de manipulation de produits dangereux et de substances réglementées, de stockage sous douane).

Fournir des informations visant à assurer la disponibilité des produits pharmaceutiques (par exemple : classification des risques de la chaîne d'approvisionnement).

II.6 Gestion du risque qualité dans le cadre de la production

Validation

Identifier le champ et l'étendue des activités de vérification, de qualification et de validation (par exemple : méthodes analytiques, procédés de fabrication, procédures d'utilisation et de nettoyage des équipements).

Déterminer les actions de suivi nécessaires (par exemple : échantillonnage, surveillance et revalidation).

Différencier les étapes critiques et non critiques des procédés pour faciliter la conception d'une étude de validation.

Échantillonnage et contrôles en cours de fabrication

Évaluer la fréquence et l'étendue des contrôles en cours de fabrication (par exemple : pour justifier un contrôle allégé dans des conditions de contrôle éprouvé).

Évaluer et justifier l'utilisation de technologies PAT conjointement avec une libération paramétrique et une libération en temps réel.

Planification des productions.

Déterminer une planification appropriée de la production (par exemple : production par campagne ou non, et production sur des équipements dédiés).

II.7 Gestion du risque qualité dans le cadre des laboratoires de contrôle et des études de stabilité

Résultats analytiques « hors spécifications »

Déterminer l'origine fondamentale et les actions correctives lors de l'investigation d'un résultat analytique hors spécifications.

Date de recontrôle / date de péremption

Evaluer les fréquences de recontrôle des matières premières, excipients et produits intermédiaires en fonction de leurs conditions de stockage.

II.8 Gestion du risque qualité dans le cadre du conditionnement et de l'étiquetage

Conception des conditionnements

Concevoir le conditionnement secondaire pour protéger le produit dans son conditionnement primaire (par exemple : pour garantir l'authenticité du produit, la lisibilité de l'étiquette).

Sélection du système de fermeture du récipient

Déterminer les paramètres critiques du système de fermeture du récipient.

Contrôle des étiquettes

Concevoir les procédures de contrôle des étiquettes en tenant compte des risques de confusion entre les étiquettes de différents produits ou entre les différentes versions d'une même étiquette.