



# Plan

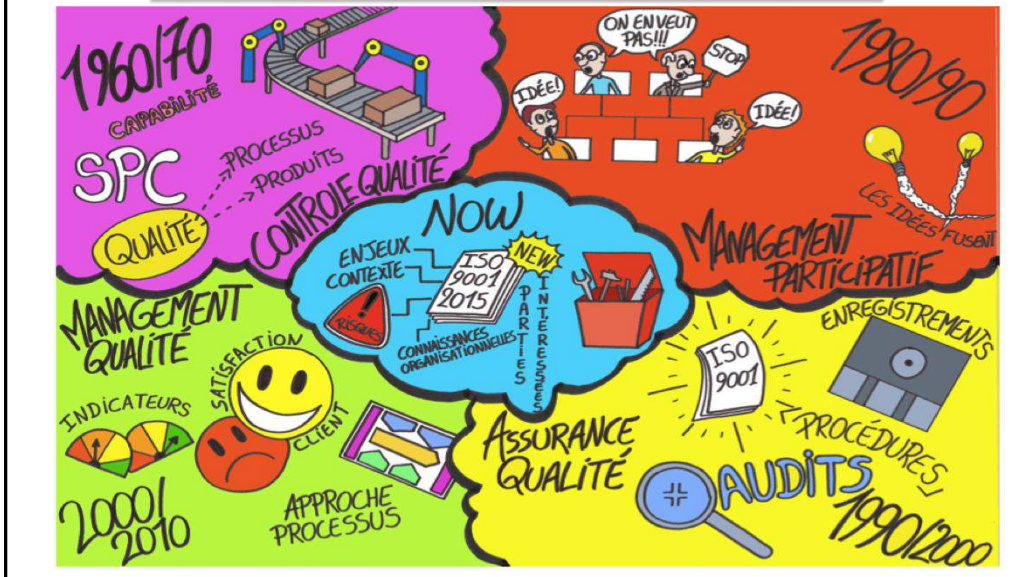
- Histoire de la qualité
- Définition de la qualité
- L'assurance de qualité
- Management de qualité
- Contrôle de la qualité
- Outils d'évaluation de la qualité
- Les normes internationales
- Assurance qualité dans l'industrie pharmaceutique
- Conclusion



## Introduction

- ✓ L'industrie pharmaceutique est de nos jours une industrie florissante et importante tant du point de vue de l'innovation que du business
- ✓ l'enjeu au niveau de la santé publique que représente la production de médicament nécessite de nombreuses réglementations strictes et contraignantes qui ont pour préoccupations premières d'assurer la **qualité**, la **sûreté** et l'**efficacité** des produits et la satisfaction des clients et des consommateurs.
- ✓ C'est pourquoi les industriels n'ont cessé d'améliorer la qualité de leurs services au fil des temps.

## L'histoire de la qualité



## L'histoire de la qualité

- « **L'ère du tri** » (1800-1917) : avec la mise en place du travail à la chaîne et le Taylorisme américain dans les usines automobiles Ford, on contrôle le produit uniquement en bout de chaîne de production, une fois celui-ci fini et l'on se débarrasse de ceux défectueux.
- « **L'ère du contrôle** » (1918-1960) : persuadés que pour vendre un produit cher, il est nécessaire qu'il soit de qualité et dans un souci d'augmenter leur production, les industriels se lancent dans le « contrôle qualité ». Ils décident d'effectuer des contrôles statistiques sur des échantillons de produits à différents niveaux de la chaîne de production.

## L'histoire de la qualité

- **« L'ère de la prévention » (1960-1980)** : avec l'« assurance qualité », le concept de « qualité totale » et de « zéro défaut » font leur apparition au Japon dans les années 1960. On contrôle désormais tout du début à la fin et on organise dès 1980 des programmes de gestion de la qualité.
- **« L'ère de la stratégie » (après 1980)** : les entreprises, à une échelle mondiale, s'engagent non seulement dans la qualité du produit, mais aussi dans la qualité des moyens, des pratiques et des services. Elles instaurent des normes, les plus référencées étant les normes ISO de la série 9000.



## Qu'est-ce que la qualité ?

- La définition internationale de la qualité est donné par ISO, la norme ISO 8402

« La qualité est l'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites ».



**NOTE** : «Habituellement implicite» signifie qu'il est d'usage ou de pratique courante pour l'organisme, ses clients et les autres parties intéressées de considérer le besoin ou l'attente en question comme implicite.

l'ISO 9000 définit la qualité comme étant "Aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences" (8) [ISO, 2015].

**CARACTERISTIQUE INTRINSEQUE** : une caractéristique est intrinsèque si elle n'est pas attribuée.

**NOTE «Intrinsèque»**, par opposition à «attribué», signifie présent dans quelque chose, notamment en tant que caractéristique permanente

## Assurance qualité

- L'assurance qualité est la « **partie du management de la qualité visant à donner confiance en ce que les exigences pour la qualité seront satisfaites** » .
- C'est l' « **ensemble des actions préétablies et systématiques nécessaires pour donner la confiance appropriée en ce qu'un produit ou service satisfera aux exigences données relatives à la qualité** »
- Elle est basée sur le contrôle du service rendu, et la mise en place d'actions préventives. Elle prouve au client que l'entreprise a pris en compte ses **besoins** et ses **attentes**.

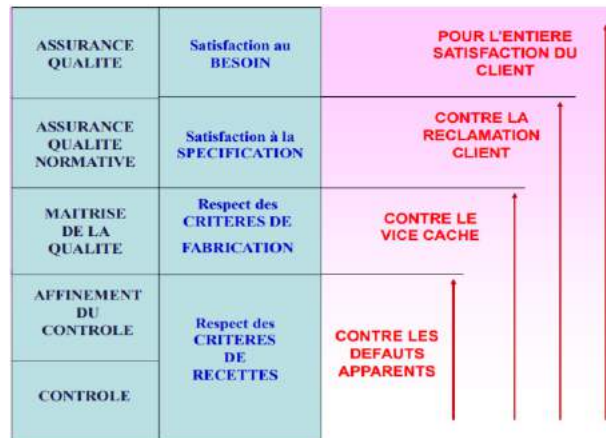
## Assurance qualité

Donc les deux objectifs de l'assurance qualité, se résume comme suit:

- ❖ Le premier objectif est d'assurer la conformité aux exigences
- ❖ Le second objectif est de démontrer que le premier objectif peut être atteint au moyen de documents décrivant de façon claire, précise et accessible toutes les précautions et mesures prises en faveur de la qualité .

## Evolution de l'assurance qualité

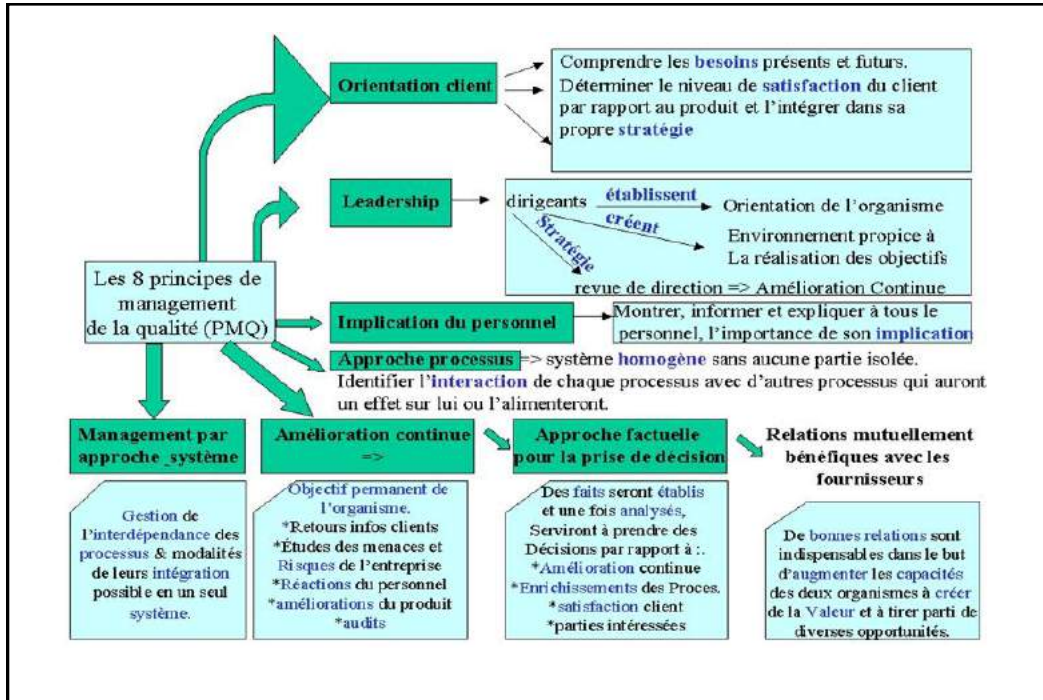
L'assurance qualité a pour but ultime de satisfaire le client même quand il ne le sait pas ou il ne peut pas exprimer les besoins.



## Management de la qualité

Selon ISO 9000 : 2005 , le SMQ est: « Système de management permettant d'orienter et de contrôler un organisme en matière de qualité ».

Il se base sur 8 principes:

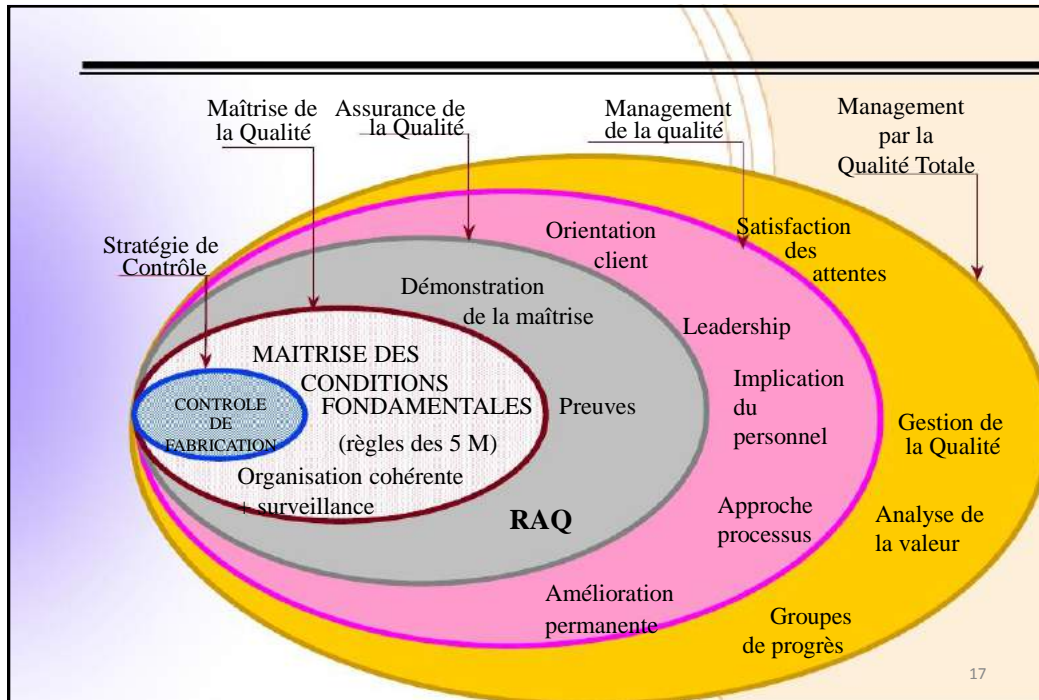


## Contrôle de la qualité

Le contrôle de la qualité consiste à effectuer une série de contrôles et de mesures afin de déterminer si les objectifs en matière de qualité sont respectés.

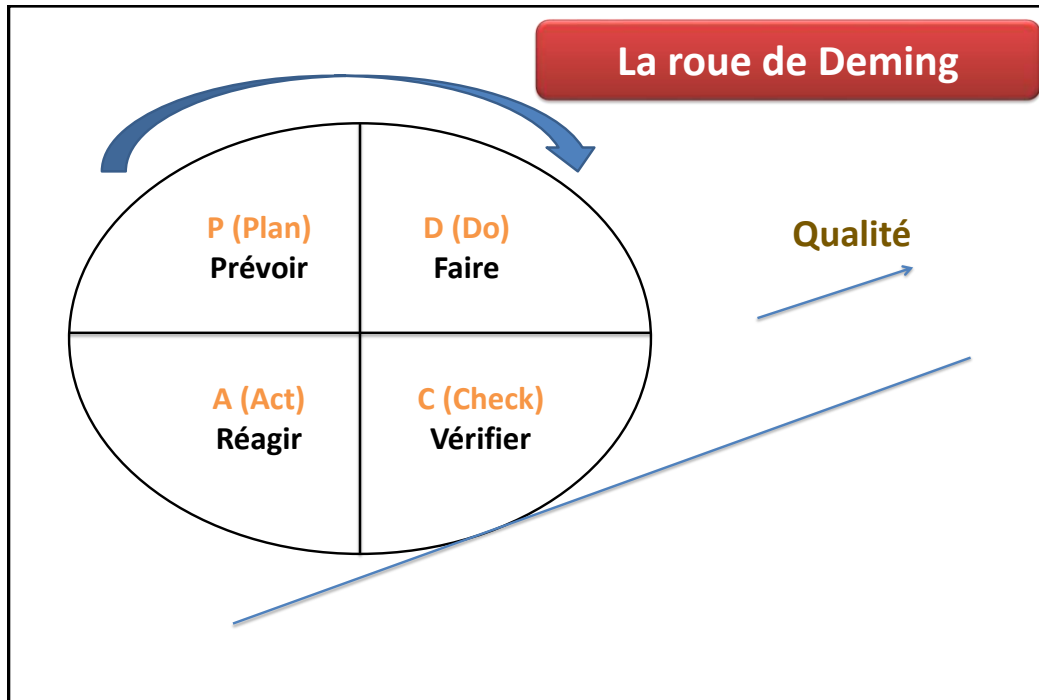
- Pour les produits, il s'agit souvent de la vérification de la conformité à des exigences figurant dans le dossier de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou la pharmacopée, la vérification étant généralement suivie d'un tri entre entités conformes et non conformes.





## Outils de la qualité

- La pratique quotidienne de l'assurance de la qualité repose principalement sur la démarche appelée la « roue de Deming » basée sur le **PDCA**.
- Cette roue illustre le principe de l'amélioration continue. Elle est partagée en quatre secteurs:
  - **P(Plan)**: prévoir, planifier, spécifier, définir
  - **D (Do)**: faire, mettre en œuvre
  - **C (Check)**: vérifier, évaluer
  - **A (Act)**: réagir, agir, améliorer



## Outils de la qualité

- Le suivi de chacune des quatre étapes permet d'avancer « pas à pas » en étant sûr de ne rien avoir oublié lors de la réalisation de l'étape précédente.
- Dans un système de management de la qualité, les audits qualité vont constituer l'une des étapes de vérification (Check) de la conformité et de l'efficacité du système.
- Pour optimiser ce cycle, il faut mettre en place des indicateurs qualité pertinents et efficaces.
- Comment identifier, mettre en place et utiliser les indicateurs qualité? **Par les outils qualité.**

## QQOQCCP

- Il s'agit d'une technique de structuration de l'information qui permet d'orienter la réflexion sur un problème qualité donné sur la base des questions:
  - **Qui?**
  - **Quoi?**
  - **Où?**
  - **Quand?**
  - **Comment?**
  - **Combien?**
  - **Pourquoi?**
- C'est une collecte exhaustive et rigoureuse de données précises en adoptant une critique constructive basée sur le questionnement.
- L'objectif étant de réaliser une analyse qualitative complète.

## QQOQCCP

<b>Qui?</b>	Quelles sont les personnes directement concernées par le problème?
<b>Quoi?</b>	Qu'est il arrivé? Quels sont les faits observés?
<b>Où?</b>	Où le problème a-t-il eu lieu?
<b>Quand?</b>	Quand le problème apparait-il? Existe-t-il un moment précis où le problème apparait plus fréquemment?
<b>Comment?</b>	Comment le problème apparait-il dans le process? Quelles sont les étapes?
<b>Combien?</b>	Combien de fois le problème est-il apparu? Quels sont les coûts associés?
<b>Pourquoi?</b>	Pourquoi est-il apparu?

## Brainstorming

- Le *brainstorming* est une technique de créativité de groupe permettant de produire le plus d'idées possible, dans un minimum de temps sur un thème donné.
- Cette technique est utilisée dans la plupart des étapes de la résolution de problèmes, notamment pour:
  - recenser les problèmes à étudier lors du lancement d'un projet ou pendant son déroulement;
  - déterminer les causes possibles du problème étudié;
  - trouver toutes les solutions possibles.
- Le brainstorming permet donc de parvenir à trouver grâce à la réflexion collective les causes possibles d'un problème et les solutions à celui-ci.

## Brainstorming



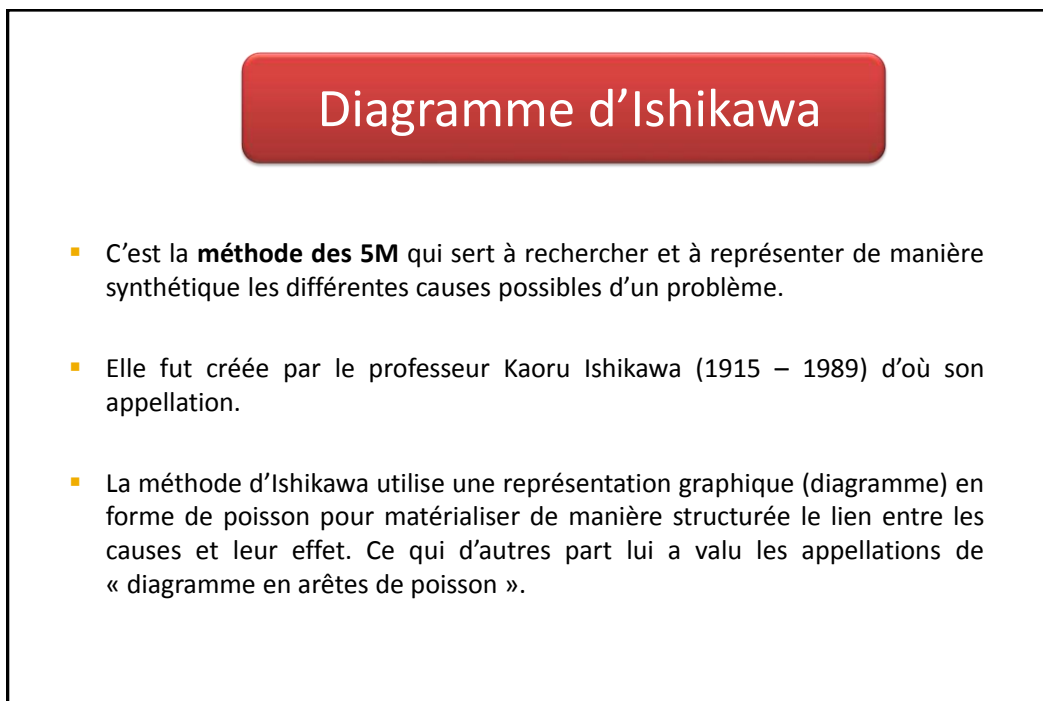
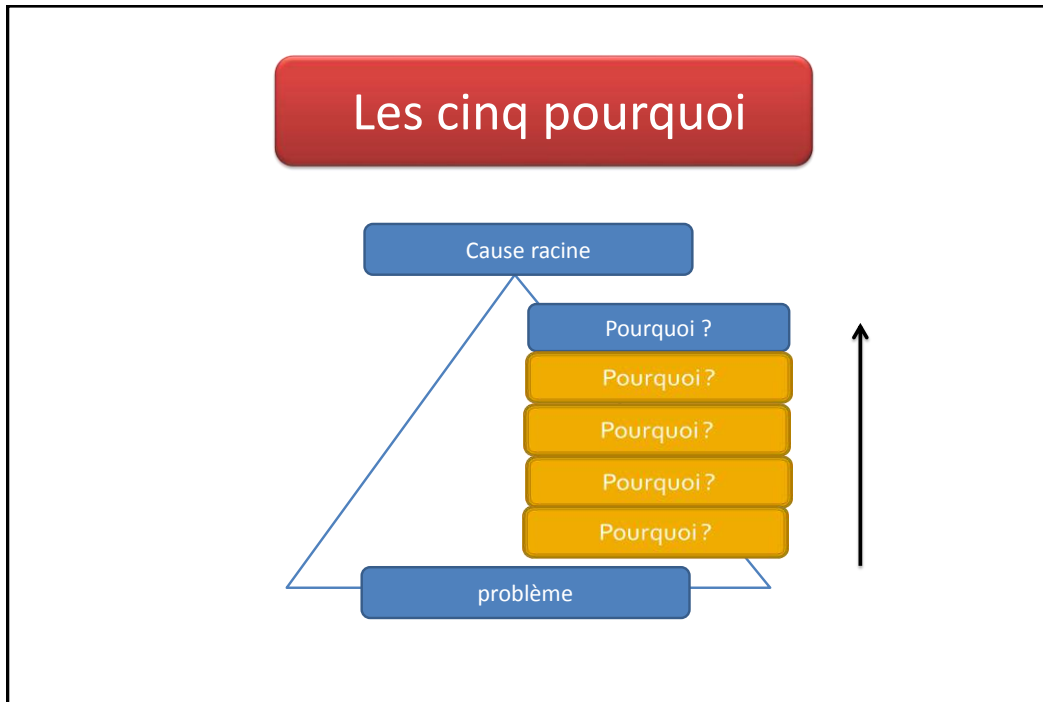
- L'animateur expose le thème sur lequel on veut produire des idées et l'écrit sur un support de présentation.
- Les participants réfléchissent quelques minutes.
- L'expression des idées peut se faire oralement ou par écrit. L'animateur ramasse les notes des participants et les lit à haute voix, au fur et à mesure, pour stimuler la créativité.

## Brainstorming

- Lorsque la phase de production d'idées est terminée, le groupe passe en mode critique et revoit les idées afin de:
  - ✓ les rendre plus claires et compréhensibles;
  - ✓ les regrouper;
  - ✓ éliminer celles qui sont manifestement hors sujet.
  
- ✓ La durée totale de l'exercice dure autour d'une heure trente minutes, dont 10 à 15 minutes pour la phase d'émission d'idées proprement dite.

## Les cinq pourquoi

- La méthode des 5P ou 5 pourquoi est la base d'une méthodologie de résolution de problèmes proposés dans le système qualité pour construire une chaîne de causes et aboutir à une progression naturelle et logique pour réfléchir au problème.
  
- Elle se déroule en trois étapes:
  - Choisir le problème
  - Recherche de toutes les causes de premier niveau: pourquoi le problème est apparu?
  - Pour chaque cause: pourquoi cette cause est-elle apparue?



## Diagramme d'Ishikawa

- Les différentes causes d'un problème sont classées en 5 grandes familles: les 5 M:

- Matière:** matières premières, articles de conditionnement et autres fournitures.
- Milieu:** environnement intérieur et extérieur.
- Méthodes:** procédés et procédures.
- Matériel:** locaux et équipements.
- Main d'œuvre:** ensemble du personnel: direction, encadrement et exécution.

Pour un « effet » particulier, la méthode d'Ishikawa permet de rechercher l'ensemble des « causes possibles ».

## Diagramme d'Ishikawa

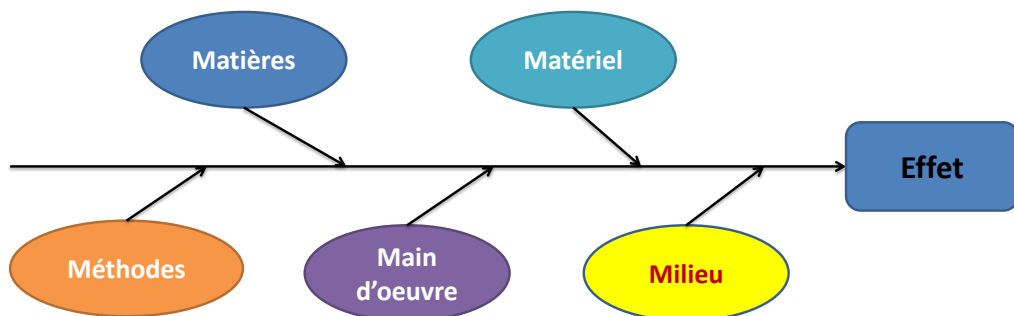


Diagramme d'Ishikawa basé sur les 5M

## Diagramme de Pareto

- Wilfred PARETO (1848 – 1923) a montré que dans une large majorité des situations, un petit nombre de facteurs a une influence majeure sur les résultats. C'est la loi dite de Pareto des 80 – 20, où 20% des facteurs expliquent 80% des résultats. Cette répartition inégale se retrouve souvent et permet de distinguer les problèmes importants de ceux qui le sont moins.
- Ce diagramme permet de représenter graphiquement ce 20% à fort impact et lui accorder un effort prioritaire d'amélioration.
- Le diagramme de Pareto est un moyen simple pour classer les phénomènes par ordre d'importance.
- Il est essentiel pour une direction d'identifier les causes de non-conformité majeures afin de les combattre et de réduire ainsi le PNC (Prix de non-conformité).

## AMDEC

Analyse des modes de défaillances de leurs effets et de leur criticité

- Cette méthode permet de hiérarchiser les risques et de mettre en œuvre des actions permettant de les réduire. Les risques sont évalués sur la gravité des phénomènes engendrés, leur probabilité d'apparition et sur la notion de détection de l'incident (détectabilité).
- Déroulement de l'AMDEC:
  - Connaître précisément le système et son environnement. Comment et à quelle fin l'AMDEC sera exploitée et définir les moyens nécessaires, l'organisation et les responsabilités associées.
  - Evaluer les effets des modes de défaillance.
  - Classer les effets des modes de défaillance par niveau de criticité.
  - Identifier les composants les plus critiques et proposer les actions et les procédures pour y remédier.



## Normes, Référentiels et organismes normatifs

- Il n'y a pas de qualité sans référentiels.
- Ce sont des outils au service des démarches d'amélioration de la qualité : ils forment un cadre qui détermine, pour une structure, les exigences et objectifs à atteindre.
- Ces référentiels sont utilisés comme guide pour la construction et la vérification d'un système.

## BPF

**Les BPF, sont « l'élément d'assurance de la qualité qui garantit que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente selon les normes de qualité adaptées à leur emploi »**

c'est suite au Scandale du Thalidomide que ces BPF sont arrivées. Elles ont été créées en 1963 par la FDA aux Etats-Unis. A partir de 1969, l'OMS recommande fortement l'application des BPF par l'industrie pharmaceutique.

## BPF

Les BPF Actuelles, sont organisés en 4 parties :

- Lignes directrices générales liées à la fabrication des médicaments à usage humain.
- Lignes directrices générales liées à la fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments
- Documents relatifs aux BPF (ICH Q9, ICH Q10 et Exigences internationales harmonisées pour la certification d'un lot) dont l'application reste facultative.
- 19 lignes directrices particulières (pour les médicaments stériles, radiopharmaceutiques, des gaz médicaux...)

## BPF

Les BPF établissent les exigences nécessaires au niveau du:

- Système de qualité pharmaceutique,
- Du personnel,
- Des locaux
- Du matériel,
- De la documentation,
- De la production,
- Du contrôle de la qualité,
- Des activités externalisées,
- Des réclamations et des rappels,
- Des auto-inspections,

qui permettent de maîtriser le processus de fabrication, son organisation, son contrôle et son environnement.

## BPF

La finalité des BPF est d'effectuer la fabrication d'un médicament par des personnes qualifiées, dans un environnement adéquat, de manière reproductible, pour obtenir un médicament de qualité donc sûr et efficace.

## Les normes ISO: International Standard Organisation

- Créée en 1947, cette organisation gouvernementale a pour mission principale de promouvoir le développement de la normalisation au niveau international en vue de faciliter les échanges de biens et de services entre les nations et de développer la coopération dans les domaines intellectuels, scientifiques et économiques.
- Elles sont aujourd'hui utilisées pour la certification des systèmes qualité des entreprises.
- Normes génériques qui s'adaptent à toutes les activités.

## Les normes ISO: International Standard Organisation

- Ce sont des référentiels exigeants et reconnus au niveau international qui concernent toutes les phases qui vont de l'identification initiale des exigences et des attentes du client jusqu'à sa satisfaction finale.
- Dans le domaine de la recherche on peut citer:
  - Les normes FD X50-550 (Octobre 2001) et 551 (Novembre 2003): Démarche qualité en recherche – Principes généraux et recommandations.
  - Les normes NF EN 13150 (Octobre 2001): Paillasse de laboratoire.

## Les normes ISO: International Standard Organisation

- Désormais l'ensemble des normes établies se répartit en quatre grandes normes:
  - **Les normes « ISO 9000, 2000 »** : système de management de la qualité.
  - **Les normes « ISO 9001, 2000 »** : système de management de la qualité -exigence.
  - **Les normes « ISO 9004, 2000 »** : système de management de la qualité –lignes directrices pour l'amélioration des performances.
  - **Les normes « ISO19011, 2000 »** : lignes directrices pour l'audit environnemental et l'audit qualité.

## Certification

L'obtention d'une certification, pour une entreprise, est la garantie officielle qu'elle est capable de fabriquer des produits ou d'exécuter des prestations de manière satisfaisante pour le client, ce qui signifie avec une qualité maintenue ou améliorée dans le temps. Il existe trois types de certifications :

- **La certification d'entreprise** qui atteste la conformité du système qualité à un référentiel normalisé (normes ISO 9000 pour la qualité, ISO 14000 pour l'environnement)
- **La certification de produits ou de services** qui certifie que les caractéristiques d'un produit ou d'une prestation sont conformes à des spécifications techniques.
- **La certification de personnes** qui garantit la compétence professionnelle en fonction de critères prédéfinis.

## International Conference of Harmonisation (ICH)

- Comité créé, fonctionnant sous forme de conférences, en vue d'harmoniser les exigences en matière d'AMM entre les Etats Unis, le Japon et l'Union européenne.
- Les documents de l'ICH traitent initialement des exigences requises au niveau des nouveaux médicaments et ont une conséquence au niveau des produits génériques.
- Les guidelines ICH sont très utiles pour la recherche et développement. Ils peuvent être opposables (stabilité, validation, techniques d'analyse...).

## International Conférence of Harmonisation (ICH)

- Les objectifs des ICH sont regroupés en quatre catégories:
  - Q: objectifs « qualité » relatant l'assurance qualité chimique et pharmaceutique.
  - S: objectifs « sécurité » relatant les études précliniques in vitro et in vivo.
  - E: objectifs « efficacité » relatant les études cliniques sur le sujet humain.
  - M: objectifs « multidisciplinaires » c'est-à-dire ceux qui ne se trouvent pas uniquement dans une des précédentes catégories.

## Les pharmacopée

- La Pharmacopée est un ouvrage réglementaire destiné à être utilisé par les professionnels de santé.
- Elle définit notamment les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments et les méthodes d'analyse à utiliser pour en assurer leur contrôle.
- L'ensemble des critères permettant d'assurer une qualité optimale est regroupé et publié sous forme de monographies.

## Les pharmacopée

- C'est un référentiel scientifique régulièrement mis à jour.
- La Pharmacopée est indispensable à tous les utilisateurs de matières premières pharmaceutiques, aux laboratoires chargés du contrôle qualité et aux services d'enregistrement des médicaments.
- Les différentes pharmacopées: française, européenne, américaine, japonaise.
- D'autres pharmacopées sont publiées par différents états du monde.

## Assurance qualité en industrie pharmaceutique

- Les règles à suivre dans le domaine pharmaceutique pour obtenir un produit de qualité, en l'occurrence le médicament, sont décrites dans les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ou Good Manufacturing practices (GMP).
- Les BPF décrivent les moyens, l'organisation et les contrôles à mettre en place.

## Assurance qualité en industrie pharmaceutique

- Le but de l'industrie pharmaceutique est de produire un médicament de qualité, et cela passe par des études cliniques et précliniques poussées, une production maîtrisée, dans le but d'obtenir une balance bénéfice / risque suffisante pour satisfaire le patient. Il est possible de décrire un médicament de qualité quand il est:
  - Efficace: effet thérapeutique requis et suffisant
  - Sûr: la santé du patient ne doit pas être mise en jeu.
  - Contrôlé par un système qualité: qui garantit sa reproductibilité.

## Assurance qualité en industrie pharmaceutique

### Les critères de qualité d'un médicament

- **L'identité:** le médicament contient effectivement le principe actif indiqué.
- **La régularité des doses unitaires:** chaque unité a la même formule.
- **La libération du principe actif:** elle doit être contrôlée, puisque la vitesse de dissolution et le passage de la molécule active dans le sang influent sur l'activité thérapeutique de cette dernière.



## Assurance qualité en industrie pharmaceutique

### Les critères de qualité d'un médicament

- **La conformité d'aspect:** elle facilite l'identification.
- **La présentation:** le médicament doit inspirer confiance au malade pour améliorer l'observance.
- **La stabilité:** le médicament conserve toutes ses propriétés jusqu'à sa date limite d'utilisation dans les conditions de stockage indiquées.

## Assurance qualité en industrie pharmaceutique

- Dans un établissement pharmaceutique la qualité relève d'une personne qualifiée qui doit être un **Pharmacien**.
- Le Pharmacien Responsable doit pouvoir assurer que dans une boîte de médicament, prise au hasard à la sortie de son entreprise, le contenu correspond bien à la composition figurant sur l'étiquette, alors qu'il ne l'a jamais vue.
- Pour pouvoir assurer une telle responsabilité il doit mettre en place un système d'assurance de la qualité.

## Assurance qualité en industrie pharmaceutique

### La qualité, comment?

- Qualité de conception
- Qualité de réalisation

## Assurance qualité en industrie pharmaceutique

### Qualité de conception du médicament :

- **Identification des étapes critiques lors du développement pharmaceutique**
- **Mise au point du procédé de fabrication** en fonction des **caractéristiques chimiques et physiques** de la substance active et des excipients
- Détermination des **spécifications** attendues pour le produit fini (décrites dans le dossier d'AMM)
- **Analyse de risque** à toutes les étapes
- **Validation des méthodes et des procédés** (à l'échelle pilote puis industrielle.)
- **Validation** : confirmation par des preuves tangibles que les exigences pour une utilisation spécifique ou une application prévue ont été satisfaites.

## Assurance qualité en industrie pharmaceutique

### Qualité de conception du médicament :

- Dernière étape de R&D essentielle :
  - La transposition d'échelle : fabrication de lot industriel en conditions normales de production
  - Démontre que les procédés sont fiables et reproductibles
- Preuve que le produit fini, le médicament qui sera dispensé au malade, est bien équivalent à celui qui a été utilisé dans les études cliniques.

## Assurance qualité en industrie pharmaceutique

### Qualité de réalisation du médicament :

- Dans le chapitre 1, les BPF précisent que
  - « **le Pharmacien Responsable** de l'établissement de fabrication doit fabriquer des médicaments adaptés à l'emploi,
  - **répondant aux exigences du dossier d'AMM**
  - **et n'exposant les patients à aucun risque** lié à des carences en **matière de sécurité, qualité ou efficacité**».

## Assurance qualité en industrie pharmaceutique

### La qualité, comment?

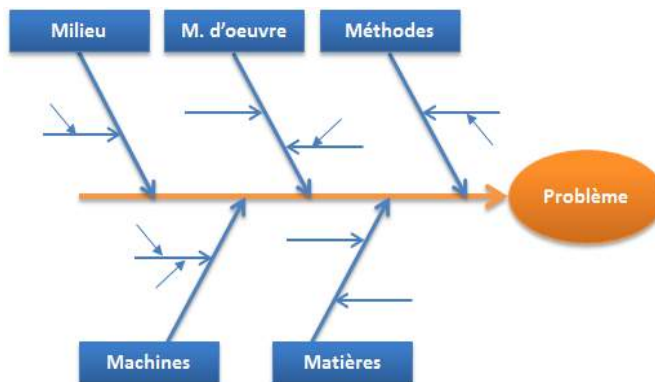
Outre la qualité de conception et de réalisation, l'entreprise pharmaceutique a devant elle, en permanence, de nombreux défis à relever :

- **Améliorer la qualité** (amélioration continue)
- **Accroître la productivité** de l'entreprise,
- **Innover et concevoir** de nouvelles formes de gestion mieux adaptées aux moyens mis en œuvre, pour assurer la pérennité de l'entreprise
- **Offrir** à chacun plus de responsabilité, d'initiative individuelle au sein du travail en équipe.

## Assurance qualité en industrie pharmaceutique

### La qualité, comment?

Utilisation de l'outil qualité: La règle des 5 M



## → Main d'œuvre (Ressources Humaines).

- Organigramme,
- Fiches d'attributions de fonctions (individuelles),
- Responsabilités,
- Formation,
- Qualification,
- Motivation ...

En résumé : Savoir, Savoir Faire et Savoir Être

## → Matières premières

- Agrément des fournisseurs et enquête annuelle
- Suivi des achats
- Réception, étiquetage, stockage, préservation, gestion des flux...
- Contrôles
- Fiches sécurité
- Gestion des stocks informatisée
- Pesées enregistrées
- Gestion spécifique : solvants, réactifs, étalons, produits dangereux...

## → Matériel

- Achats (choix des fournisseurs)
- Qualification
- Inventaire et codification
- Protocoles opérationnels et techniques
- Maintenance
- Métrologie
- Nettoyage contrôlé

## → Milieu

- Locaux adaptés
- Bonne organisation
- Respect des procédures
- Éviter les confusions et les contaminations
- Contrôle environnemental (bactériologique et particulaire) avec des procédures de nettoyage validées
- Règles strictes d'hygiène et de sécurité

## → Méthodes

- Méthodes validées (mises au point en R&D, décrites dans le dossier d'AMM)
  - Documentation qualité :
  - Codifiée, validée, classée, distribuée, archivée, révisée...
    - Procédures, Protocoles, Instructions, Guides d'utilisation,...
    - Enregistrements (traçabilité)
  - Contrôle permanent assuré par des Audits Qualité de conformité
- Processus d'alerte pour une bonne maîtrise des risques
- avec prise de décisions adaptée (protection de la Santé Publique)
  - dans les meilleurs délais (ex : retraits de lots).

## Conclusion

- L'Assurance de la qualité est un système et une organisation qui permettent la fabrication de médicaments :
  - De qualité contrôlée;
  - Dans le respect du cadre réglementaire;
  - Dans des bâtiments de dimension suffisante, conçus et maintenus en état;
  - En utilisant du matériel qualifié;
  - En faisant appel à des procédés validés;
  - Et en utilisant une documentation préétablie et approuvée.