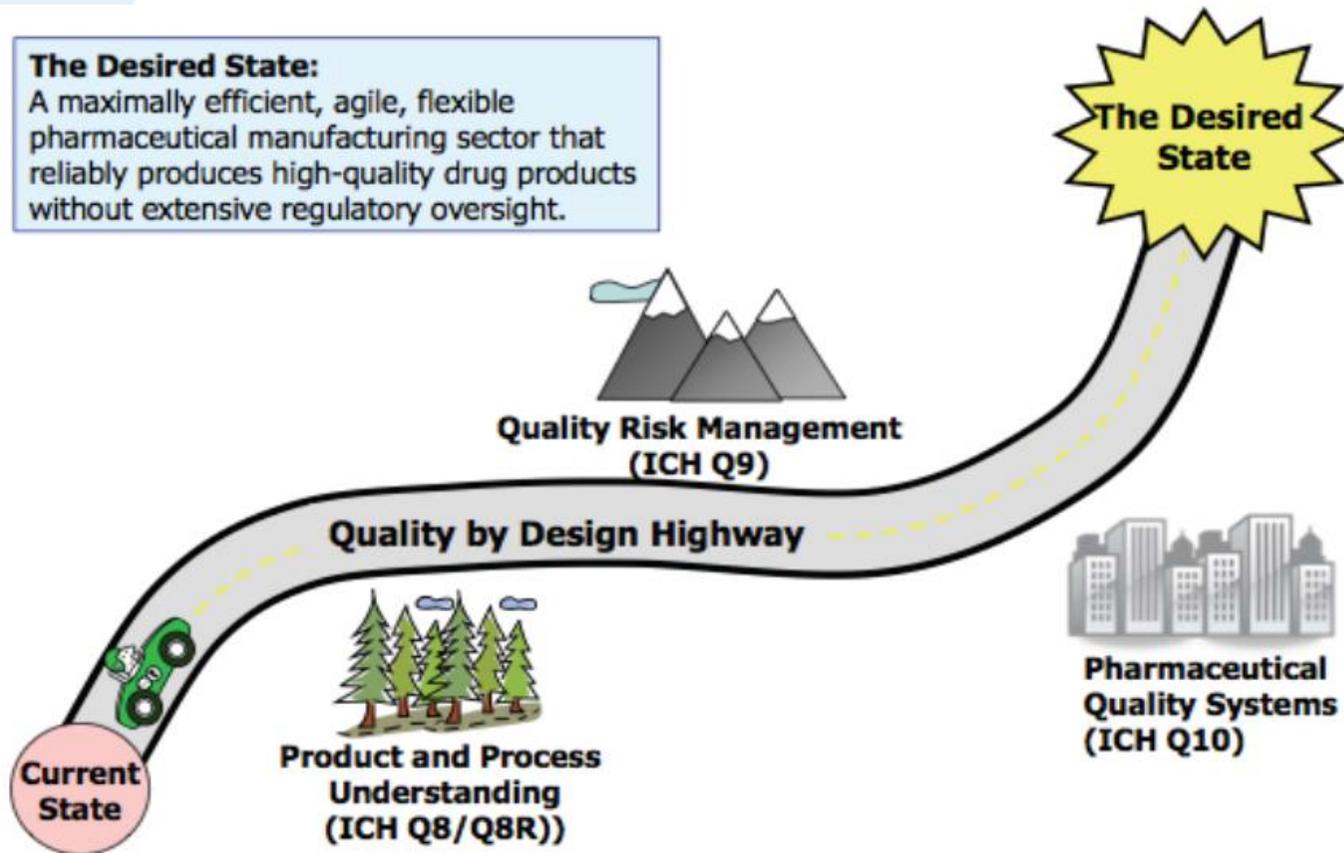




Quality by Design ????????

The Desired State:

A maximally efficient, agile, flexible pharmaceutical manufacturing sector that reliably produces high-quality drug products without extensive regulatory oversight.



Janet Woodcock, MD
FDA Deputy Commissioner for Operations
05 Oct 2005

Etapes

Développement, Formulation, Procédé

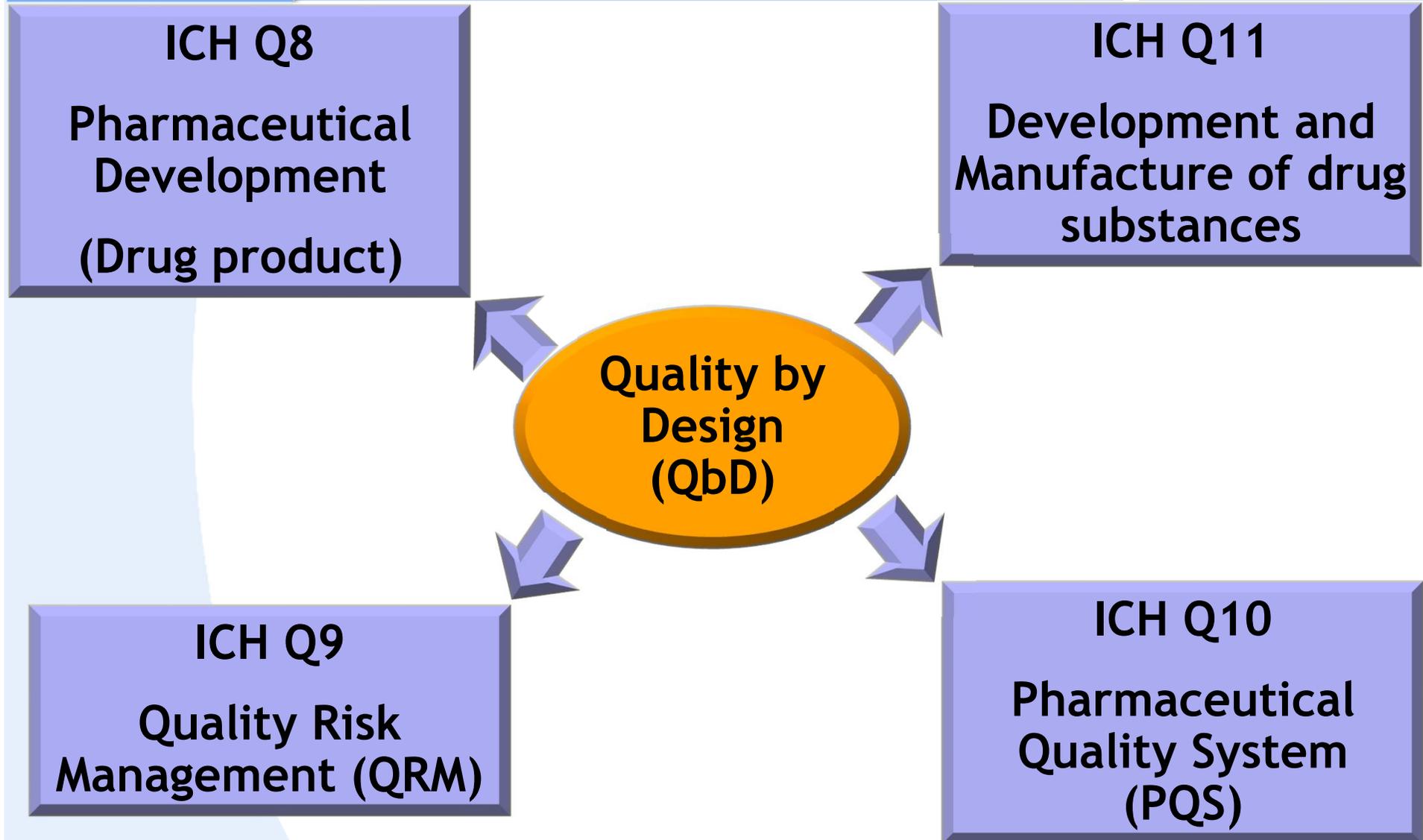
Production industrielle

ICH appliquées

Q8 : Pharmaceutical Development

Q10 : Quality System

ICH Q9 : Quality Risk Management



ICH Q8:« Le produit doit être développé pour répondre aux besoins du patient »

Montrer que vous avez la maîtrise de votre formulation et du procédé de fabrication et que celui-ci conduit toujours à un produit de qualité avec les mêmes performances pour le patient

Et de montrer de façon scientifique que ceci est vrai dans un certain domaine (Design Space)

« Working within the design space is not considered as a change »

« Movement out of the design space is considered to be a change and would normally initiate a regulatory post approval change process. »

NOTE FOR GUIDANCE ON PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT
(EMA/CHMP/167068/2004)

TRANSMISSION TO CHMP	December 2004
TRANSMISSION TO INTERESTED PARTIES	December 2004
DEADLINE FOR COMMENTS	June 2005
FINAL APPROVAL BY CHMP	November 2005
DATE FOR COMING INTO OPERATION	May 2006
INCORPORATION OF ANNEX	November 2008

ICH Q8:Pharmaceutical Development (Annexe)

Comment démontrer que vous maîtrisez votre formulation
et votre procédé dans son espace de travail (Design Space)
?



En utilisant le principe du Quality by Design
En utilisant le Quality Risk Management (ICH Q9)
Dans un système de qualité approprié (ICH Q10)

Le produit doit répondre à un besoin du patient



**Approche
traditionnelle et
empirique**



Approche QbD



Approche mixte

Définition de QbD: approche systématique du développement

Aspect	Approche minimale	Approche « QbD »
Développement	Variation d'une variable à la fois, pas de relation entre les variables = empirisme	Plan d'expériences Définition d'un domaine de fonctionnement
Procédé	Définition d'un point de fonctionnement et reproductibilité à ce point	Robustesse de procédé
Contrôle	Analyse à posteriori (off-line)	Analyse en ligne (on-line: PAT)
Qualité	Résolution du problème et action corrective	Action préventive

QbD: approche systématique du développement

La connaissance antérieure, l'expérience de la société

Les plans d'expériences

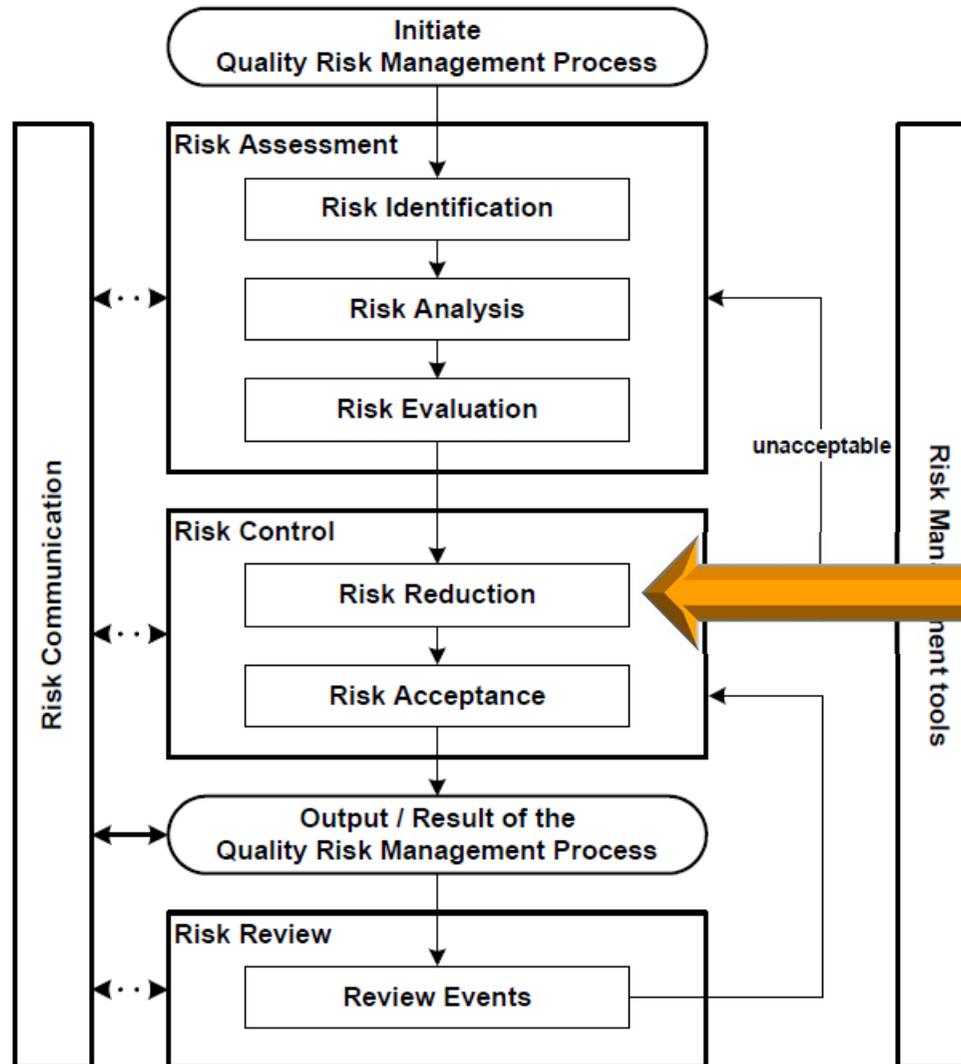
Le management du risque qualité (ICH Q9)

La maîtrise du suivi du produit dans le temps (ICH Q10)

L'approche QbD conduit à une meilleure maîtrise de la qualité du produit

Augmente la confiance des autorités sur la stratégie de la compagnie

- ✓ Pas de politique du Quality by Design (R&D, Qualité, Industrie, Réglementaire...)
- ✓ Pas d'information/formation au top management
- ✓ Culture du changement « indisponible »
- ✓ Retour sur investissement long
- ✓ Nouveau besoin en terme de formation/personnel (plus de statisticiens)/matériels



- ✓ La connaissance/l'expérience
- ✓ Les Plans d'expériences

- ✓ Méthodes Classiques « Flowchart, diagram en radar etc...
- ✓ Diagramme des causes et des effets
- ✓ L'analyse via un arbre de défaillance
- ✓ « FMEA » Failure Mode and Effect Analysis avec échelle de probabilité/Impact/Détection et Echelle des priorités

	FTA	FMEA / FMECA	HACCP	PHA / PRA
Principe	Méthode graphique , déductive , outil de structure	Outil de structure et inductif . Evaluation qualitative ou quantitative .	Prévention connue pour réduire les effets des risques pour certains paramètres (CPs) précis.	Outil inductif et qualitatif .
Avantages	Visuel arbre de défaillance avec des symboles standard qui montrant le cheminement depuis les événements normaux à ceux non désirés /défaillants.	Très universel et évolutif , pour des risques important et pour une évaluation détaillée des risques.	Entièrement du processus de gestion des risques. Spécifique et flexible Interet particulier pour la prévention . La tenue des dossier répond à la fiabilité des produits et aux questions de conformités.	Facil adaptation à différentes situations.
Inconvénients	Deviens rapidement complexe car il s'intéresse à un échec/risques à la fois .	Outil ne prenant pas en compte les problèmes opérationnels et les performances des opérateurs . Ne montre pas les interactions entre différents risques/ Evenements anormaux.	Informations détaillée requise sur le produit et le procédé.	Relativement non structuré , il peut donc passer à coté de défaillances potentielles .
Outil	Graphique avec des symboles standards. L'utilisation d'un logiciel est recommandée.	Tables .	Diagramme du processus détaillé. Tables	Dessins et tables
Principales applications et usages	Utilisé pour définir un événement particulier anormal/non désiré et d'en identifier les causes . Utilisé pour de potentiels risques provoquant de serieux impacts .	Utilisation universelle , ex : hopitaux, dispositifs médicaux. Utilisé pour identifier des types de défaillances prévues et connus ainsi que les impacts des procédés , les installations et les équipements. Utilisé lors du design space et des opérations.	Industrie chimique et alimentaire. Adaptée à l' industrie pharmaceutique par le WHO . Couvre l' entièreté de la chaîne de production .	Utilisé plus tot pour de nouveaux produits et le changement de certains produit et procédé, lors de la "design phase". Industrie de chimie. Première étapes de l'évaluation complexe des risques.

- ✓ Description en détails du procédé et des relations entre les étapes
- ✓ Le schéma doit être simple et clair
- ✓ IL faut faciliter la compréhension, bien expliciter les systèmes complexes et les risques associés

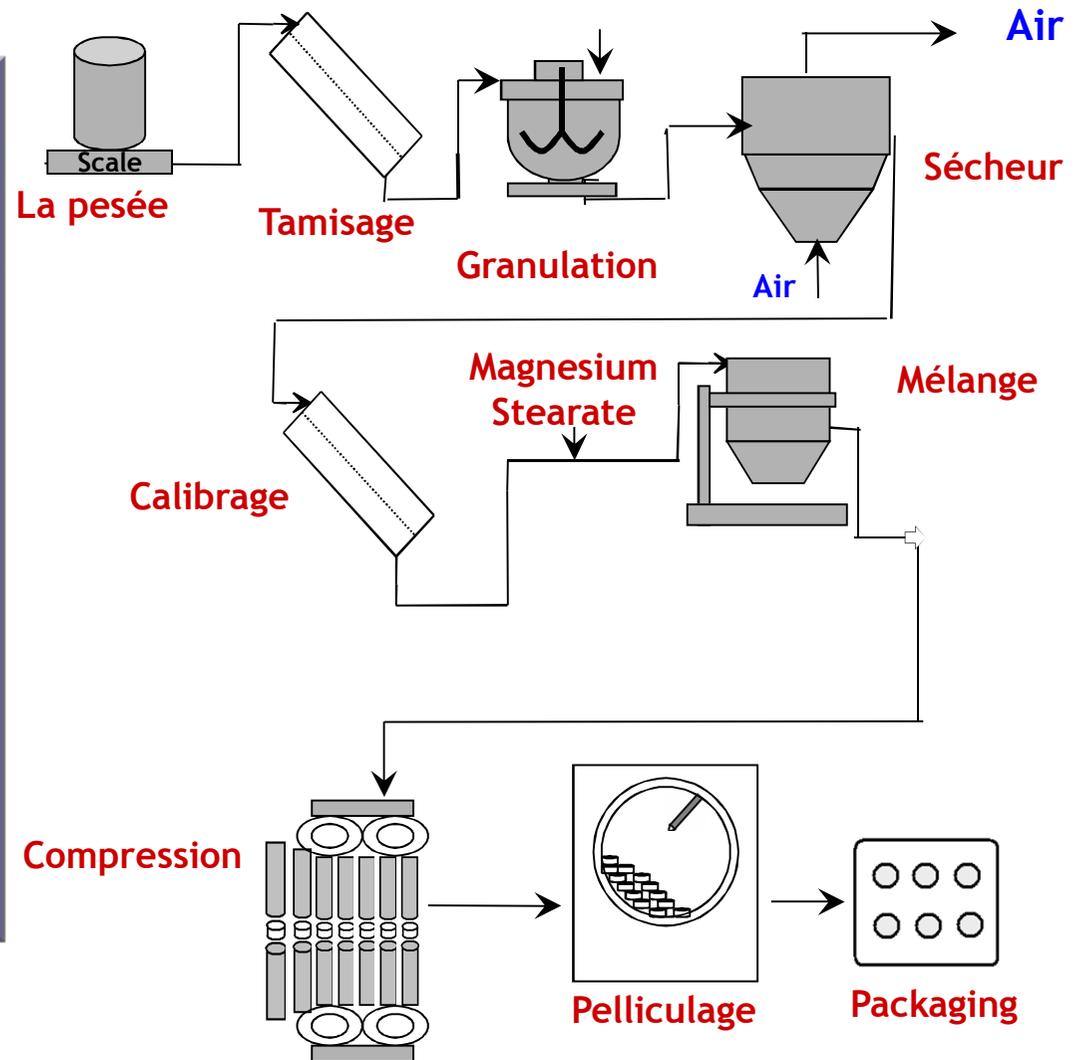
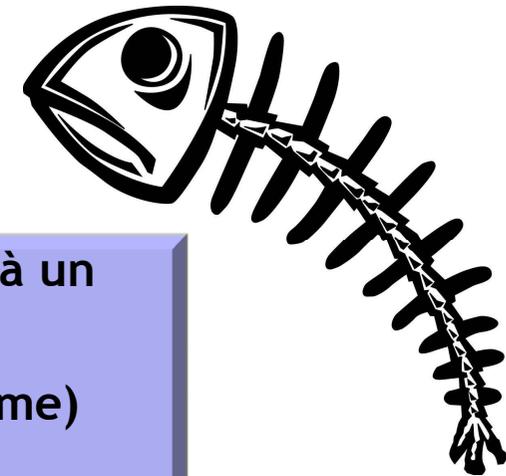
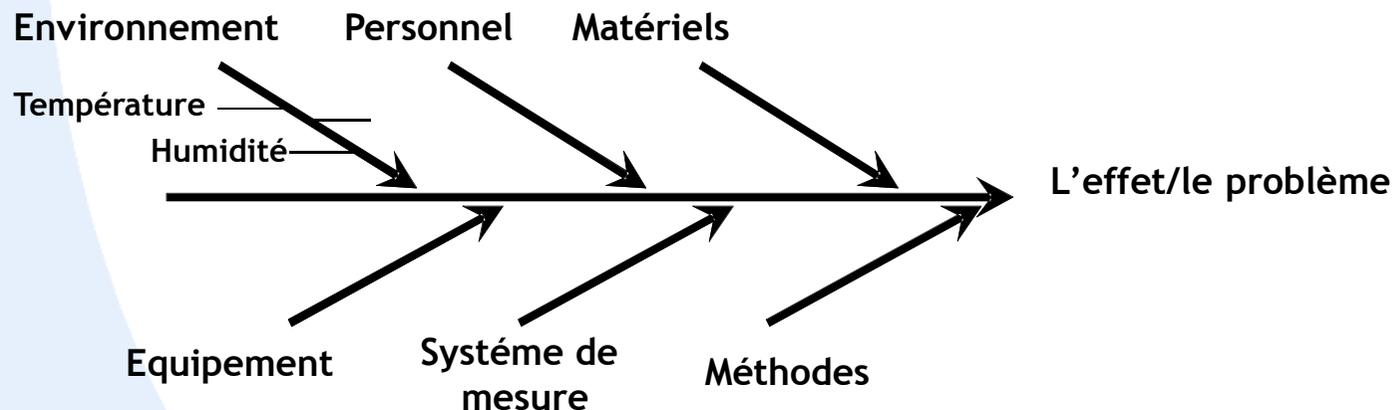


Diagramme des causes et des effets (Ishikawa / fish bone)



Identifier et organiser les causes possibles conduisant à un même effet

- “ La colonne vertébrale représente l’effet (le problème)
- “ Les arêtes principales sont les causes majeures
- “ Les fourches permettent de détailler les causes



Outil d'étude systématique des défauts avec évaluation des conséquences

1. Mettre en place une équipe multidisciplinaire

- ✓ Directeur de projet
- ✓ Experts formulation, analytique et fabrication
- ✓ Assurance de qualité

2. S'assurer que chacun aura bien compris la démarche et le sujet afin de répondre à la problématique

- ✓ Il faudra s'aider de présentations claires (Flowchart...)

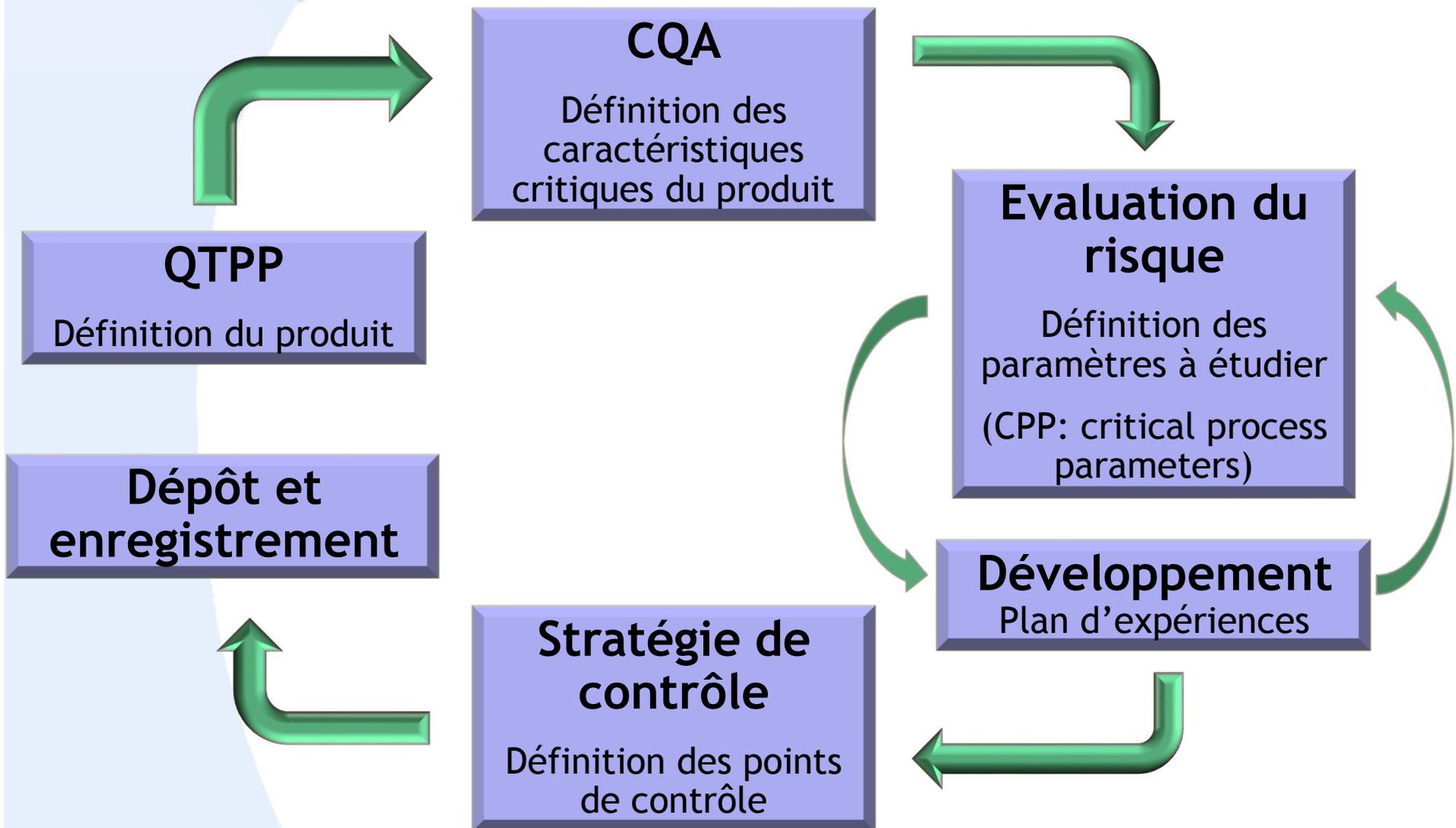
Outil d'étude systématique des défauts avec évaluation des conséquences

1. A. Identification des défauts potentiels (“Failure Modes”) Qu'est ce qui peut compromettre le fonctionnement d'un procédé?
2. B. Evaluation du défaut basée sur trois paramètres
 - ✓ Effet du défaut => Impacte (1-10) ex.=5
 - ✓ Survenue du défaut=> Probabilité (1-10) ex.= 6
 - ✓ Contrôle d'apparition du défaut => Detection (1-10) ex.= 4
3. C. Calcul du „Niveau de risque“ = $P \times I \times D = 5 \times 6 \times 4 = 120!$
4. D. Définition du plan d'action en fonction du niveau de risques des défauts potentiels

Niveau de risque	Description	Actions correctives
1-70	Tolerable	Pas d'action corrective, un suivi si facile à mettre en oeuvre.
71 . 299	Le niveau de risque doit être diminué ou justifié	Des actions correctives sont à mettre en place si impossible il faudra justifier les risques.
300 - 1000	Intolérable	Des actions correctives doivent être mises en place pour réduire le niveau de risque au range inférieur. Si impossible de réduire le risque le produit définit dans ce mode ne sera pas utilisé.

Niveau	Nom	Description			Procédé
		Patient	Réglementaire	Financier et risque pour l'image de la société	
10*	Pas de connaissance	Le paramètre n'a jamais été étudié, pas de connaissance des impacts			
10	Très fort risque d'apparition sans possibilité de détection	Mort ou handicapé permanent. Produit impropre à l'utilisation.	Produit impropre à l'enregistrement ou aux règles des BPF. Peut engendrer une fermeture d'établissement. Rappel de lots.	>20,000,000€, Image sérieusement atteinte au niveau international. Sans détection.	Affecte les qualités du produit sans possibilité de détection pas d'action corrective possible. 100% du produit rejeté.
9	Très fort risque d'apparition avec possibilité de détection	Blessures pour le patient. Produit impropre à l'utilisation.	Produit impropre à l'enregistrement ou aux règles des BPF. Rappel de lots.	>15,000,000€, Image sérieusement atteinte au niveau international. Avec détection.	Affecte les qualités du produit avec possibilité de détection. Action corrective possible. 100% du produit rejeté.
8	Fort risque d'apparition avec possibilité de détection	Effets secondaires pour le patient rendant le produit impropre à l'utilisation. Impact sur la disponibilité du produit. Insatisfaction du patient.	Produit impropre à l'enregistrement ou aux règles des BPF. 5lettre de rappel) Rappel de lots à partir des chaines de distribution.	>10,000,000€ Image atteinte au niveau international. Avec détection.	Affecte les qualités du produit avec possibilité de détection. Action corrective possible. Grand risque de produit hors spécifications.
7	Risque d'apparition avec possibilité de détection	Patient percevant le produit comme défectueux avec insatisfaction avec impact sur la disponibilité. Product est fonctionnel avec des aspects défectueux (ex. déafuts cosmétiques).	Produit ne répondant pas aux règles des BPF. Rappel de lots à partir des chaines de distribution	>1,000,000€ Image atteinte au niveau international. Avec détection.	Affecte les qualités du produit avec possibilité de détection. Action corrective possible. Risque limité de produit hors spécifications. Une proportionA portion of the product (<100%) may have to be scrapped.

Étapes	Actions
Définition du produit	<ul style="list-style-type: none"> “ Etablir le cahier des charges (QTPP)
Evaluation du risque	<ul style="list-style-type: none"> “ Définir les caractéristiques critiques de qualité du produit (CQA) “ Ranger les paramètres critiques de procédé (CPP) “ Idem pour les matières
Développement	<ul style="list-style-type: none"> “ Etablir les relations facteurs(CPP)/réponses (CQA) “ Confirmer la criticité
Domaine de fonctionnement	<ul style="list-style-type: none"> “ Validation du modèle et niveaux de confiance “ Définition du domaine de fonctionnement
Stratégie de contrôle	<ul style="list-style-type: none"> “ Contrôle en continu (PAT) “ Contrôle final/spécifications



Etapas	Actions
Indications	" Patient diabétique avec maladie cardiovasculaire
Nombre de prise	" Une prise par jour
Forme galénique	" Comprimé bicouche blanc pelliculé
Association fixe de deux principes actifs	" PA1 " PA2 
Dosages	
Aspect	" Différences de couleur entre les dosages " Gravure du dosage sur les comprimés " Masse < à 500 mg

Intitulés	Spécifications
Aspect	“ Comprimé rouge imprimé avec le logo de la société en blanc et une barre de sécabilité
Masse moyenne	“ 120 mg \pm 5 %
Uniformité de contenu	“ Pharmacopée Européenne: AV \leq 15%
Dosage	“ xx mg \pm 5 %
Dissolution	“ De 10 à 20% à 2 heures “ De 40 à 60 % à 4 heures “ > à 75% à 12 heures
Contamination microbiologique	“ Pharmacopée Européenne <ul style="list-style-type: none"> . Total aerobic microbial count (TAMC): \leq 1000 CFU/g . Total combined yeasts/moulds count (TYMC): \leq 100 CFU/g . Escherichia Coli: absence/1 g
Péremption	“ 3 ans pour les zones 1, 2 et 3 “ 2 ans pour la zone 4

CPP

DoE

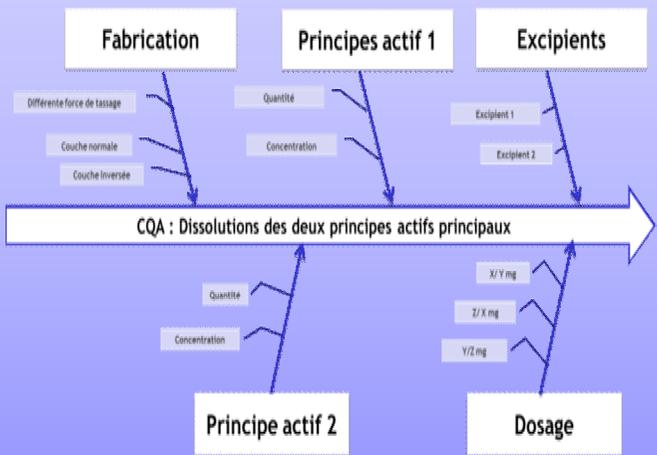
CQA

FACTEURS

REPONSES

Une évaluation du risque

Ex: Arrête d'Ishikawa pour la Formulation



$y = f(x) ?$

DoE

Ex : Dissolution

$y = f(x)$

1. Meilleure assurance de la qualité des produits et réduction des risques
2. Réduction des coûts et plus d'efficacité
 - ✓ Bonne connaissance des procédés de fabrication \Rightarrow meilleur rendement
 - ✓ Moins besoins de contrôles
 - ✓ Moins de perte de lots
 - ✓ Moins de déviations donc moins d'heures d'investigation
 - ✓ Moins d'hors spécifications donc moins de retraitement
3. Excellente impression des agences, obtention plus rapide des AMM
4. Qualité du produit plus facile à maintenir dans le temps