



EXPERT  
SANTÉ CANADA  
MAPAQ

# Gestion de risque – ICH Q9 – Appliquée à la validation

*PBE, Pharma Bio Expert Inc  
PBE-Expert Inc – CANADA  
Organisme Formateur Agréé CPMT #0059104*



# PBE, Organisme Formateur Agréé CPMT #0059104



# Agenda

1. Définitions et normes applicables
2. Historique, coût et applications
3. Réglementations
4. Rappel des outils & méthodes existantes
5. Processus du Risk Management
6. Approche du Risk Assessment
7. Caractéristiques du processus
8. Exploitation et maintenance
9. Limites et périmètre
10. Stratégie(s) de validation de procédés
  - Les objectifs
  - Les principes
  - Les outils
  - Méthodologie d'une analyse de risques relative à un procédé de fabrication (AMDEC/FMEA)
11. Conclusion
12. Études de cas / groupe
  - Système d'eau purifiée / Générateur de vapeur pure
  - Salle blanche
  - Ligne de remplissage stérile (Lyophilisateur)
  - Presse à comprimé



# Objectif de la formation



# Objectifs de la formation

1. La formation vise à permettre aux participants de transposer la théorie du Risk Management (ICH Q9) à la réalité pratique dans un contexte pharmaceutique.
2. Après un rappel des exigences réglementaires (ICH Q9, BP, ISPE):
3. L'approche Risk Management sera étayée et pratiquée à travers plusieurs exemples concrets travaillés en groupe:
  - a. Système d'eau purifiée.
  - b. Générateur de vapeur pure.
  - c. Salle blanche.
  - d. Ligne de remplissage stérile (Lyophilisateur).
  - e. Presse à comprimé.



# C & Q

# C&Q



## Nom d'une personne des départements ci- dessous

**C&Q** soutenu conjointement par :

- **l'AQ,**
- **l'ingénierie,**
- **l'automatisation / IT.**



# Cadre réglementaire





## Exigences réglementaires



FDA, Guide to Inspection for Validation of Cleaning Processes, 1993

FDA CDRH Guidance for Sterilants & Disinfectants, 1/3/00

ICH Q9, GMP for Pharmaceutical Active Ingredients

ASTM E2500 Standard Guide for Specification, Design, and Verification of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment

FMEA : MEC 763, Chapitre 7 L'AMDEC. (Oct 2001)

ISPE, vol. 7, Risk Based Manufacture of Pharmaceutical Products (p.89-94), Good Practice Guide\_HVAC, Annexe10 @ 14



# Exigences réglementaires - ANSM – 04/12-2013, Partie 3 - Documentation

Gestion du risque Qualité (ICHQ9).....237

## 8. Références

1. ICH Q8 Développement pharmaceutique.
2. ISO/IEC Guide 73:2002 – Gestion du risque - Vocabulaire – lignes directrices à employer dans les normes.
3. ISO/IEC Guide 51:1999 – Aspects liés à la sécurité - lignes directrices à inclure dans les normes.
4. Process Mapping by the American Productivity & Quality Center, 2002, ISBN 1928593739....



# Exigences réglementaires - ANSM – 04/12-2013, Partie 3 - Documentation

Gestion du risque Qualité (ICHQ9).....237

## 8. Références

5. IEC 61025 – Analyse de l'arbre des défaillances (Fault Tree Analysis – FTA).
6. 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).
7. Failure Mode and Effect Analysis, FMEA from Theory to Execution, 2nd Edition 2003, D. H. Stamatis, ISBN 0873895983.



# Exigences réglementaires - ANSM – 04/12-2013, Partie 3 - Documentation

Gestion du risque Qualité (ICHQ9).....237

## **8. Références**

8. Guidelines for Failure Modes and Effects Analysis (FMEA) for Medical Devices, 2003 Dyadem Press, ISBN 0849319102.
9. The Basics of FMEA, Robin McDermott, Raymond J. Mikulak, Michael R. Beauregard 1996, ISBN 0527763209.
10. WHO Technical Report Series No 908, 2003, Annex 7 Application of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) methodology to pharmaceuticals.
11. IEC 61882 - Analyse de risques et d'opérabilité (Operability Analysis - HAZOP).



# Exigences réglementaires - ANSM – 04/12-2013, Partie 3 - Documentation

Gestion du risque Qualité (ICHQ9).....237

## **8. Références**

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.



## FDA 21 Century Risk-Based Quality System Initiative

- Define critical product attributes and control of critical processes (Process Capacity) to ensure:
- SAFETY, PURITY, EFFICACY, QUALITY / (ICH)
- Design “Quality” into processes (QBD)
- Science-based risk management
- Real time QA



# C-GMP / ICH-Guidelines

➤ International Conference On Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

GMP comes under Quality Module Q7 under ICH guidelines



## Quelques définitions

AMDE : Analyse des Modes de Défaillances et de leurs Effets

(FMEA: Failure Mode Effects Analysis)

AMDEC : Analyse des Modes de Défaillances , de leurs Effets et de leur Criticité

(FMECA: Failure Mode Effects and Criticality Analysis)







# Exigences réglementaires ICH Q9



# Exigences réglementaires

- ❑ L'analyse de risques est un requis réglementaire pour la validation (EU-GMP annexe 15).
- ❑ Est une exigence du système de management de la qualité (ICH & FDA):
  - Une démarche globale de Risk Management : ICH Q9
  - Une approche universelle du Risk Assessment

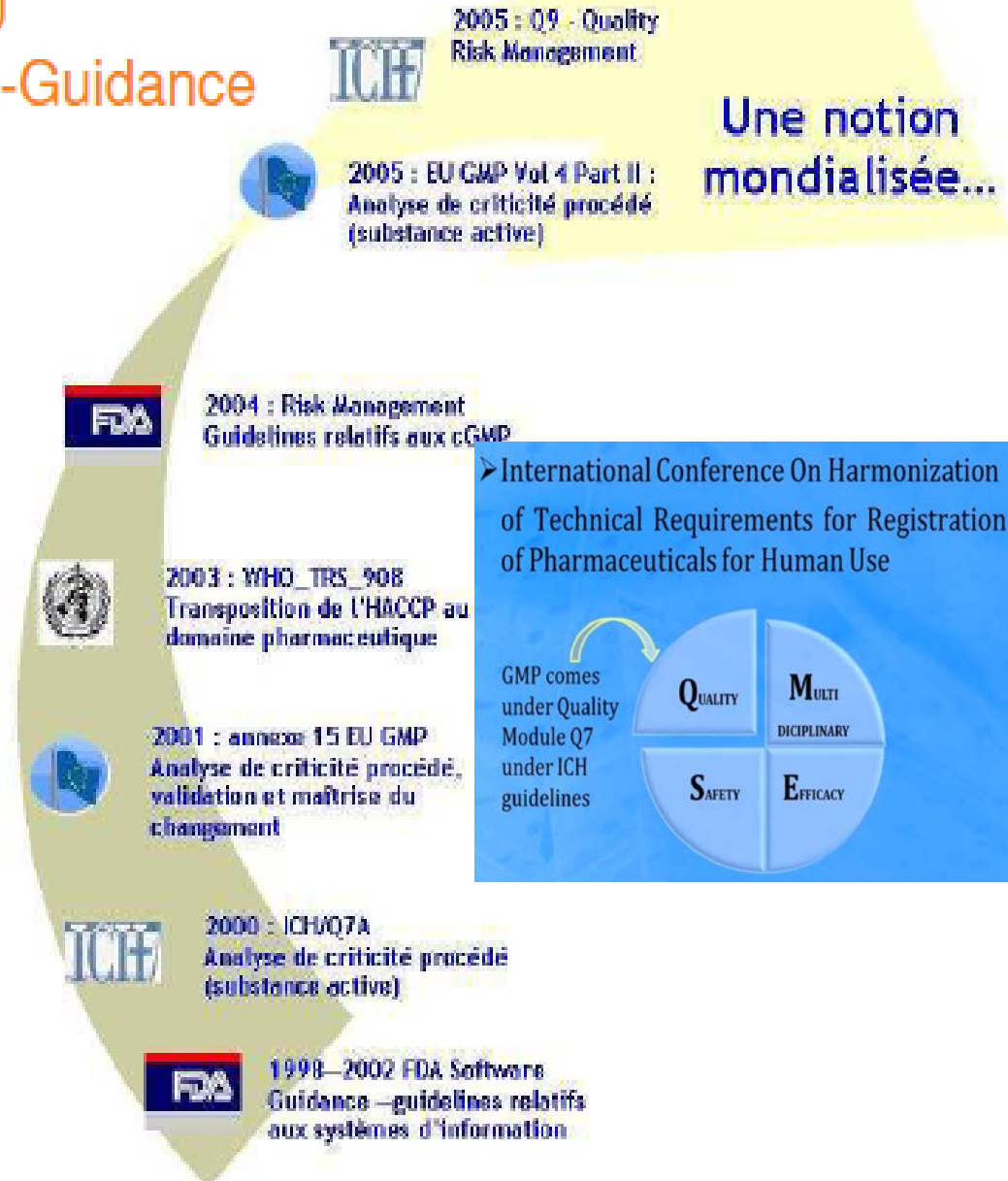


## Réglementation de référence pharmaceutique

- Référentiel Monde : WHO & ICH
- Référentiel européen : GMP-EU
- Référentiel USA : cGMP & FDA-Guidance

## Cinq caractéristiques fondamentales GMP pour le produit

- Identité
- Sécurité
- Pureté
- Efficacité
- Qualité

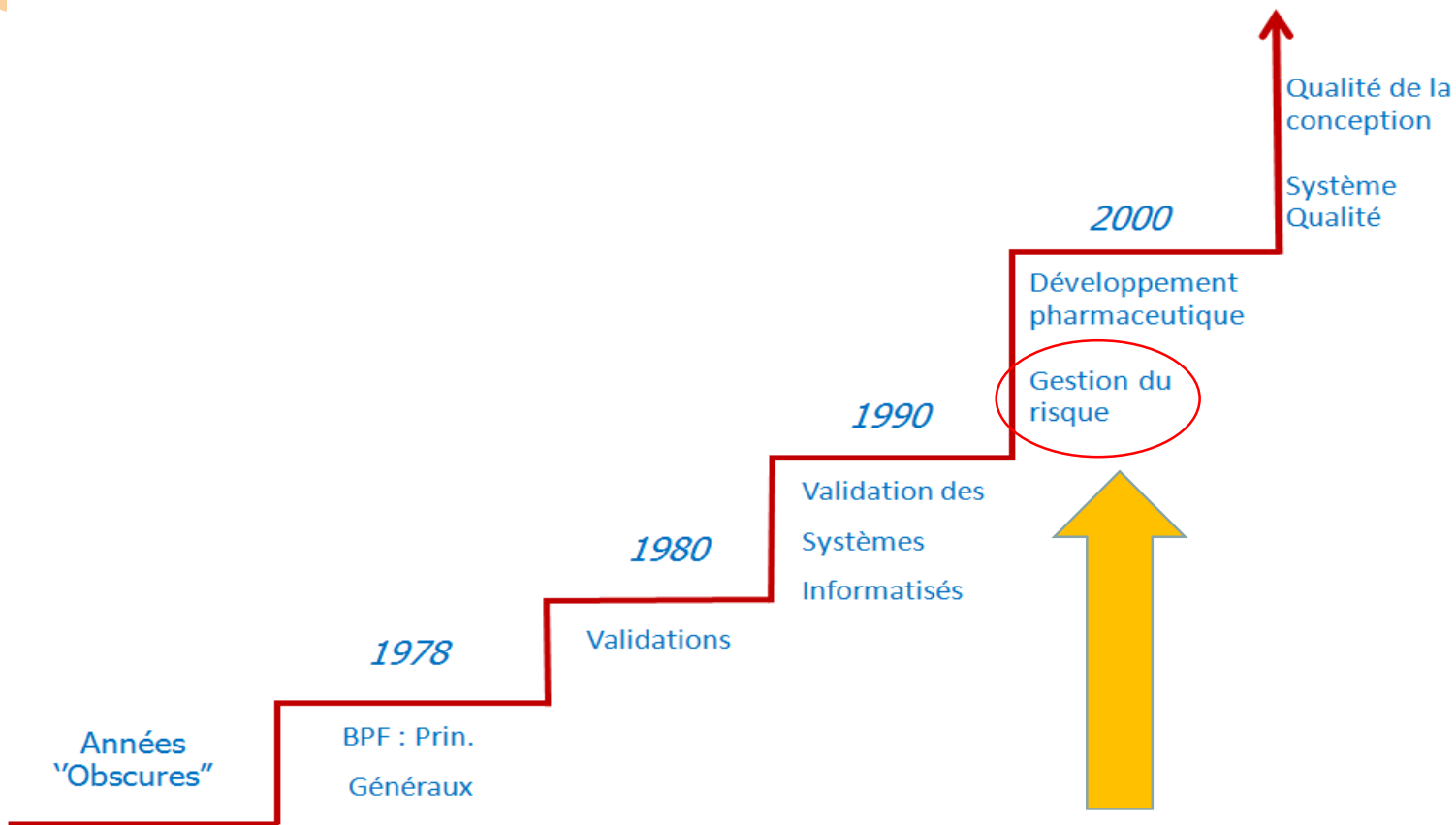


## FDA - Software Guidance – (draft en 1998 . final janvier 2002)

- ❑ " This guidance recommends an integration of software life cycle management and risk management activities"
- ❑ Section 2 Risk Management Activities during the Software Life Cycle.
- ❑ Première notion du Risk Management dans l'industrie pharmaceutique au niveau des systèmes d'information.



# Historique des BPF / 30 Ans



# Scénario et opportunités potentielles de réduction des risques (ANSM-Partie 3)

## ANNEXE 1 ... Améliorer les approches scientifiques sur les risques

Scénario	Opportunités potentielles
1. Satisfaire aux exigences BPF	Status quo
2. Démontrer un système qualité pharmaceutique efficace, incluant une utilisation efficace des principes de management des risques qualité (exemples : ICH Q9 et ICH Q10).	Augmenter l'utilisation des approches basées sur le risque pour les inspections réglementaires.
3. Démontrer la compréhension du produit et du procédé, incluant une utilisation efficace des principes de management des risques qualité (exemples : ICH Q8 et ICH Q9).	Faciliter les évaluations scientifiques de la qualité pharmaceutique ; permettre des approches innovantes pour la validation du procédé ; mettre en place la libération paramétrique des lots.
4. Démontrer la compréhension du produit et du procédé et l'efficacité du système qualité pharmaceutique, incluant une utilisation efficace des principes de management des risques qualité (exemples : ICH Q8, ICH Q9 et ICHQ10).	Augmenter l'utilisation des approches basées sur le risque pour les inspections réglementaires. Faciliter les évaluations scientifiques de la qualité pharmaceutique ; optimiser les processus de changements post AMM basés sur une approche scientifique et sur le risque, afin de maximiser les bénéfices fournis par l'innovation et l'amélioration continue ; permettre des approches innovantes pour la validation du procédé ; établir la libération paramétrique des lots.

## Contexte réglementaire et normatif / ASTM 2500-07

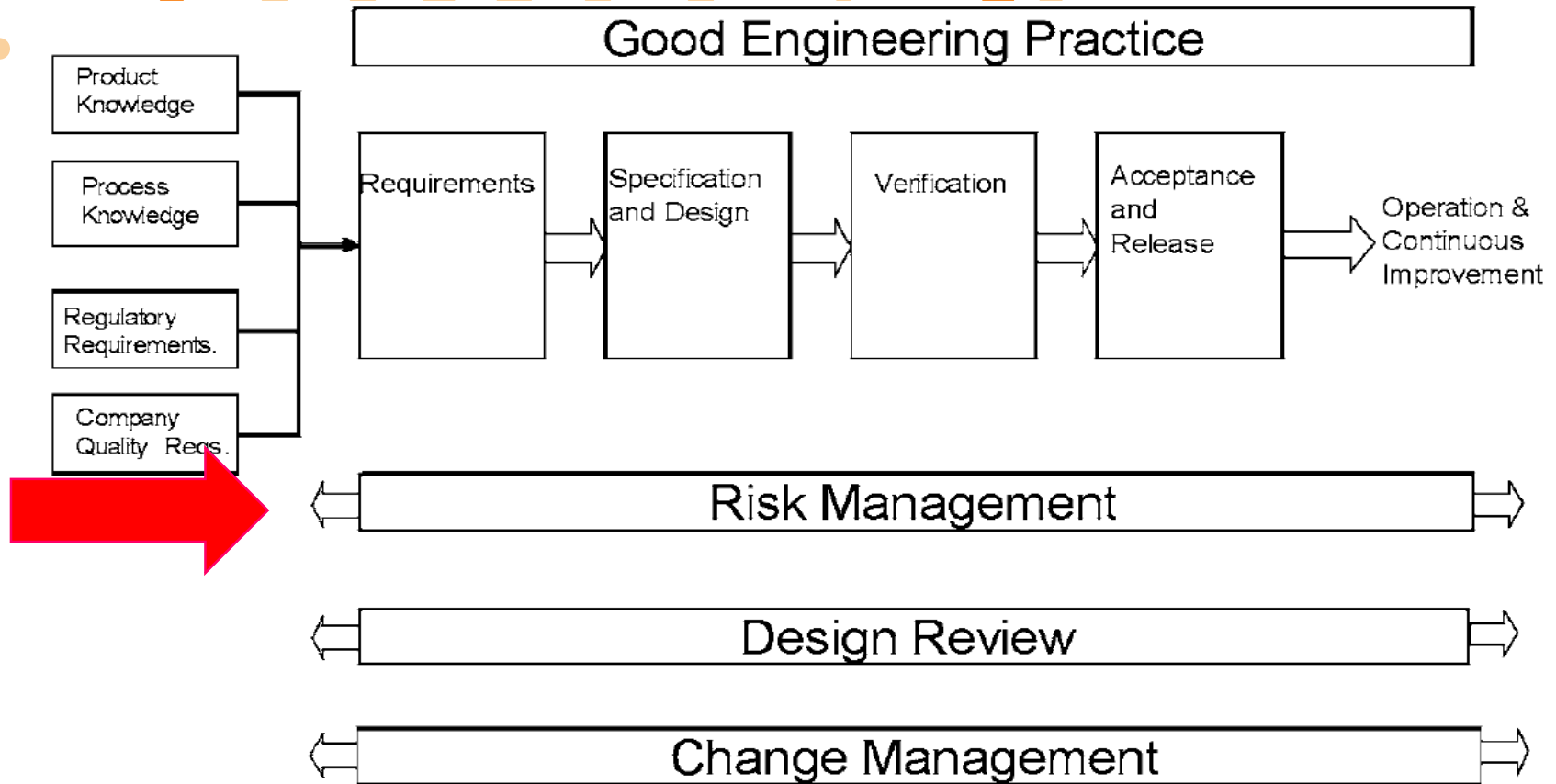
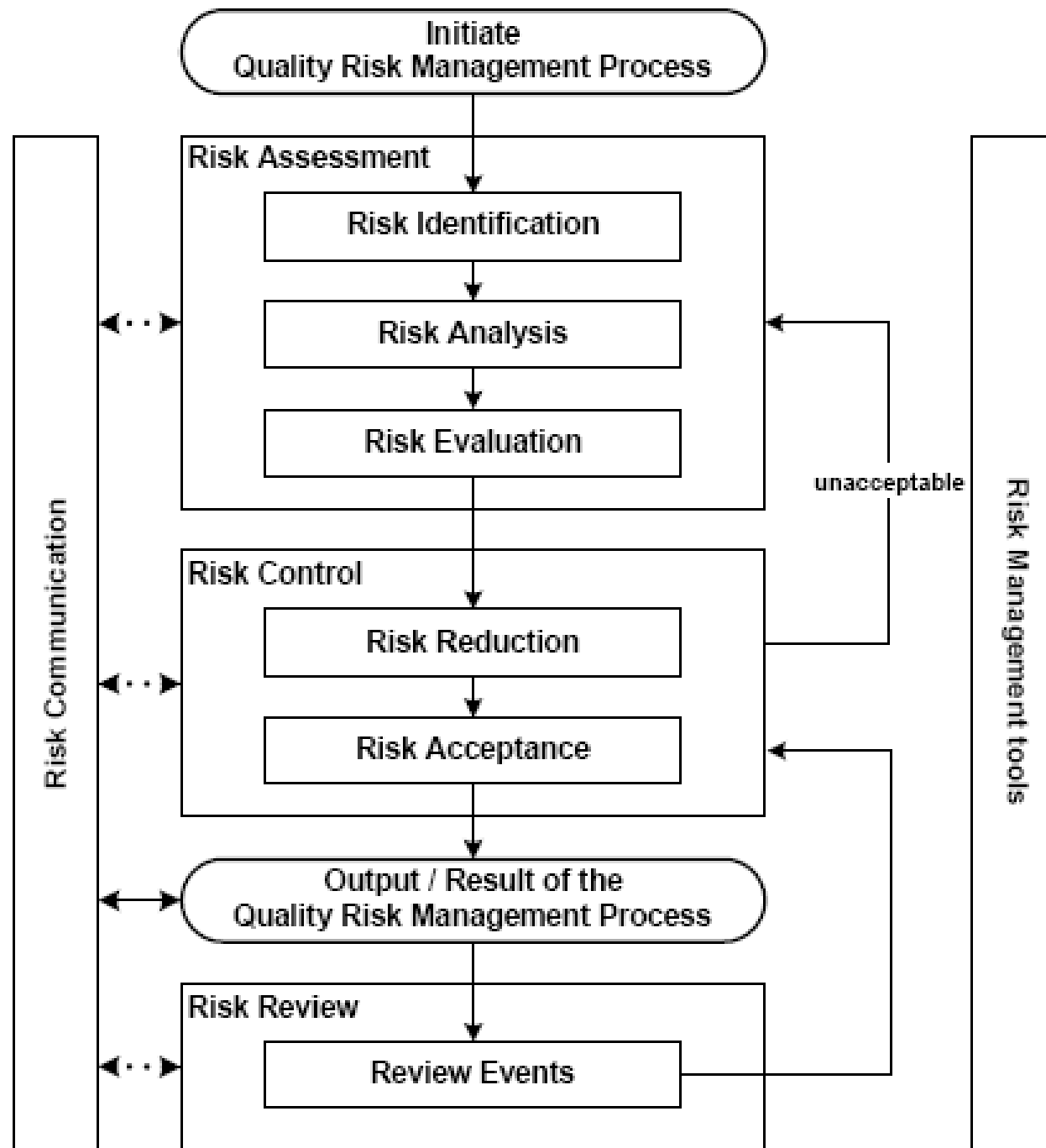


FIG. 1 The Specification, Design, and Verification Process



# Aperçu d'un procédé de gestion du risque qualité classique 00-07





## LD.20. GESTION DU RISQUE QUALITE

### 4- Processus général de gestion du risque qualité

- *4.3 Appréciation du risque*
- *Pour aider à définir précisément le(s) risque(s) à des fins d'évaluation, trois questions fondamentales sont souvent utiles :*
  - **1. Qu'est ce qui peut mal tourner ?**  
**IDENTIFICATION**
  - **2. Quelle est la PROBABILITÉ que cela tourne mal ?**
  - **3. Quelles sont les CONSÉQUENCES (gravité) ?**



## LD.20. GESTION DU RISQUE QUALITE

### 4- Processus général de gestion du risque qualité

- *L'identification du risque* est l'usage systématique d'informations pour identifier les dangers afférents à la question liée au risque ou à la description du problème.
- *L'identification du risque potentiel* aborde la question « *Qu'est ce qui peut mal tourner ?* », y compris l'identification des conséquences possibles.



## LD.20. GESTION DU RISQUE QUALITE

### 4- Processus général 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 (**DÉTECTABILITÉ**) prend également en compte l'estimation du risque.



## LD.20. GESTION DU RISQUE QUALITE

### 4- Processus général de gestion du risque qualité

- *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.
  1. *Qu'est ce qui peut mal tourner ?*
  2. *Quelle est la probabilité que cela tourne mal ?*
  3. *Quelles sont les conséquences (gravité) ?*
- Exemple 1 : EPU
- Exemple 2 : GVP
- Exemple 3 : CIP



## LD.20. GESTION DU RISQUE QUALITE

### 4- Processus général de gestion du risque qualité

- Le *risque potentiel* peut être exprimé à l'aide d'adjectifs qualitatifs comme
  - « *haut* »,
  - « *moyen* »
  - « *bas* »,
- *Qui sont définis, le plus précisément possible.*



## LD.20. GESTION DU RISQUE QUALITE

### 4- Processus général de gestion du risque qualité

- *La réduction du risque = ATTÉNUATION...*
- *L'acceptation du risque est une décision prise pour accepter un risque.*



## LD.20. GESTION DU RISQUE QUALITE

### 4- Processus général de gestion du risque qualité

#### ▪ 4.5 Communication relative au risque



## LD.20. GESTION DU RISQUE QUALITE

### 5 Méthodologie de gestion du risque

- *La gestion du risque qualité utilise des méthodes documentées, exhaustives 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 survenue de la **gravité** et, parfois,*
  - *de la **défectabilité du risque**.*

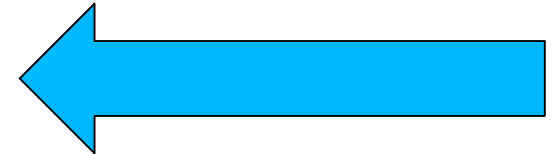




## LD.20. GESTION DU RISQUE QUALITE

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

- Exemples d'opérations pour l'industrie et les autorités compétentes (cf. Annexe II) :
  - **Gestion de la qualité.**
- Exemples pour les 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 d'opérations pour les autorités compétentes (cf. Annexe II) :
  - **Activités d'inspection et d'évaluation.**





# Origine de l'analyse de risque ?



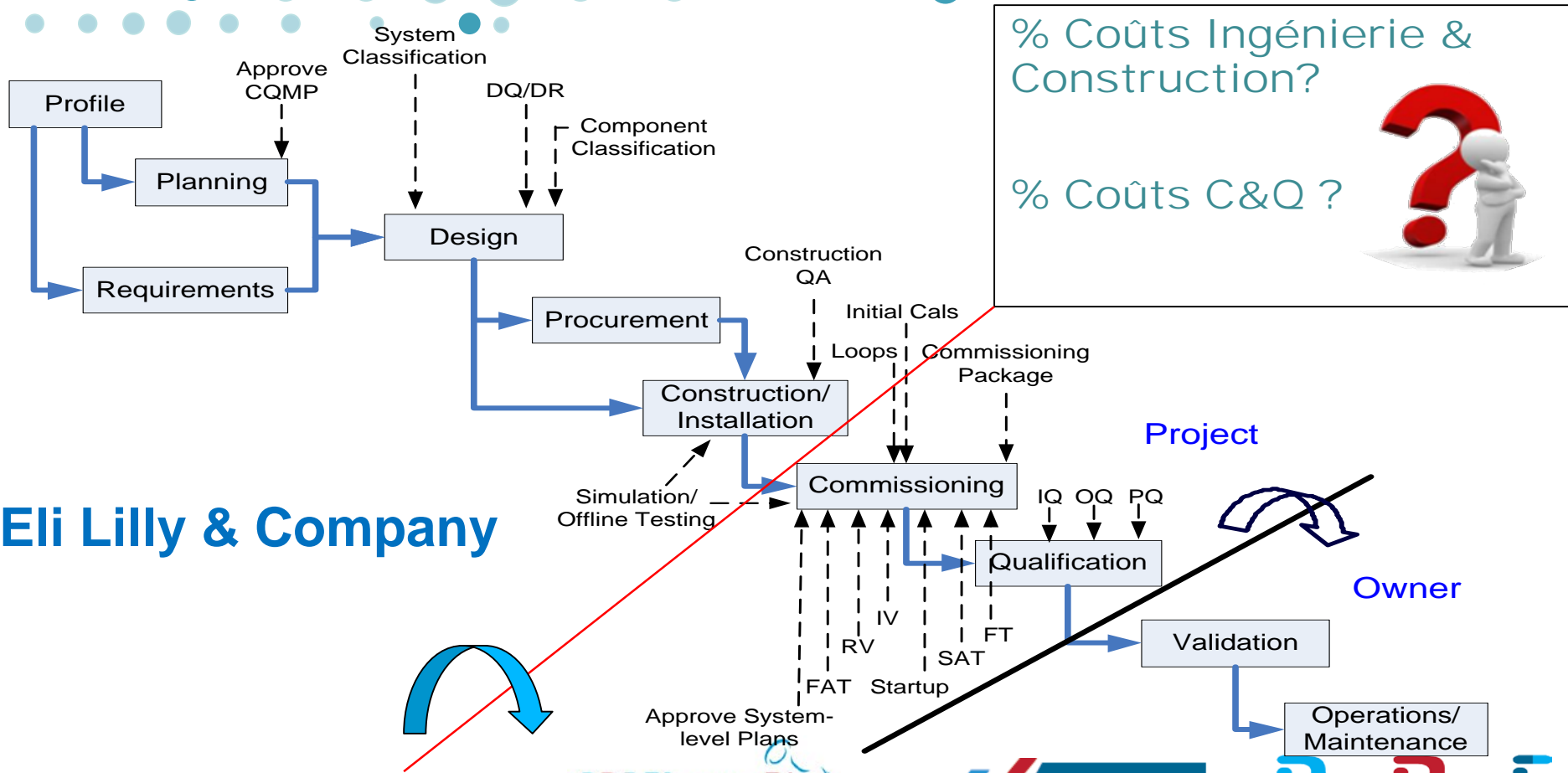
# État des lieux de la gestion de risques chez les multinationales

- Eli Lilly & Company
- Abbott Laboratories
- Pfizer



# Fundamental C&Q Delivery Strategy

~ for Global Facilities Delivery (GFD) Capital Projects



Eli Lilly & Company

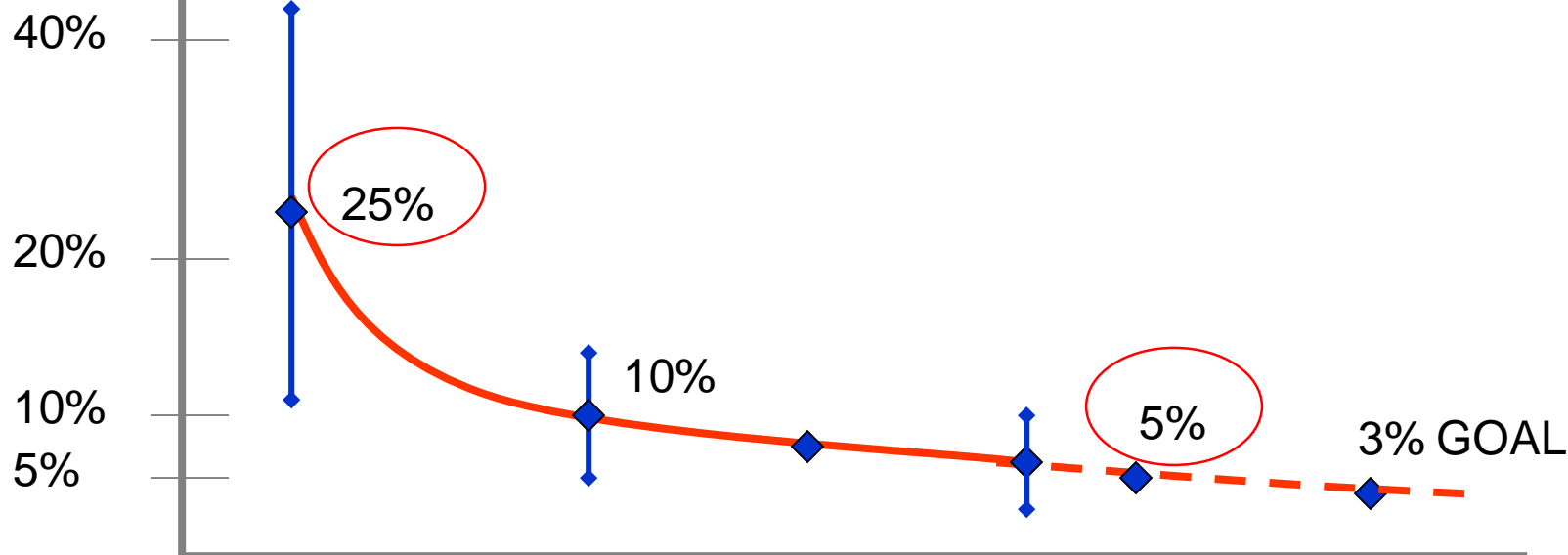


# Eli Lilly & Company

## Évolution historique des coûts de C&Q



C&Q Cost  
as % TIC



No C&Q prog  
1998- 2001

Part. C&Q prog  
2001-2003

Full C&Q prog  
2002- pres.





**Great Lakes  
Chapter**

ENGINEERING  
PHARMACEUTICAL  
INNOVATION

**ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION**



# Eli Lilly & Company

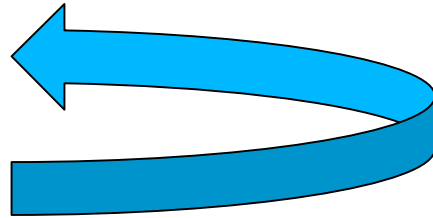
*Commissioning and Qualification Approach*

# Structure détaillée des travaux de C&Q / Lilly

## Lilly C&Q Work Breakdown Structure

Lilly budgets/tracks C&Q expenses via 4 primary WBS categories:

1. Planning & Design
2. Commissioning
3. Qualification
4. Administration



New C&Q Cost Data spec recently approved to provide guidance

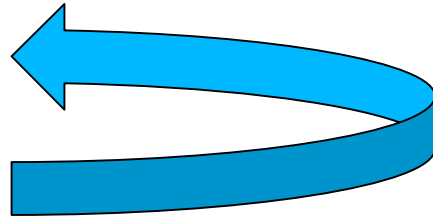


# Structure détaillée des travaux de C&Q / Lilly

## Lilly C&Q Work Breakdown Structure

Lilly budgets/tracks C&Q expenses via 4 primary WBS categories:

1. Planning & Design
2. Commissioning
3. Qualification
4. Administration



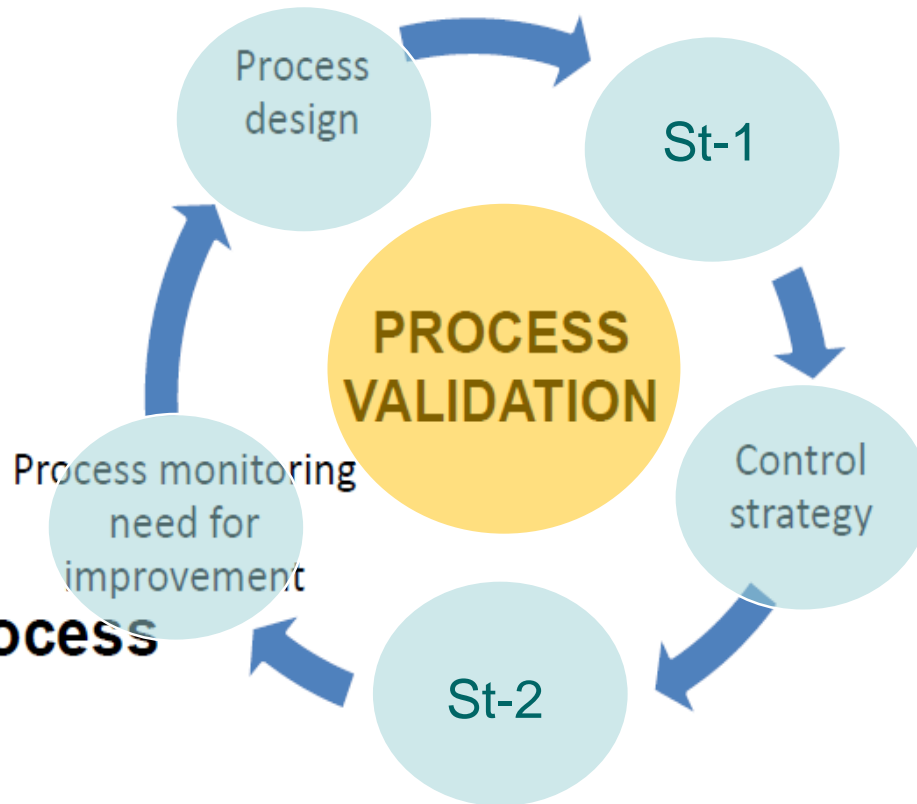
New C&Q Cost Data spec recently approved to provide guidance





Q8

Stage 1 process design



Q9

Q10

Stage 3 continued process verification

Q11

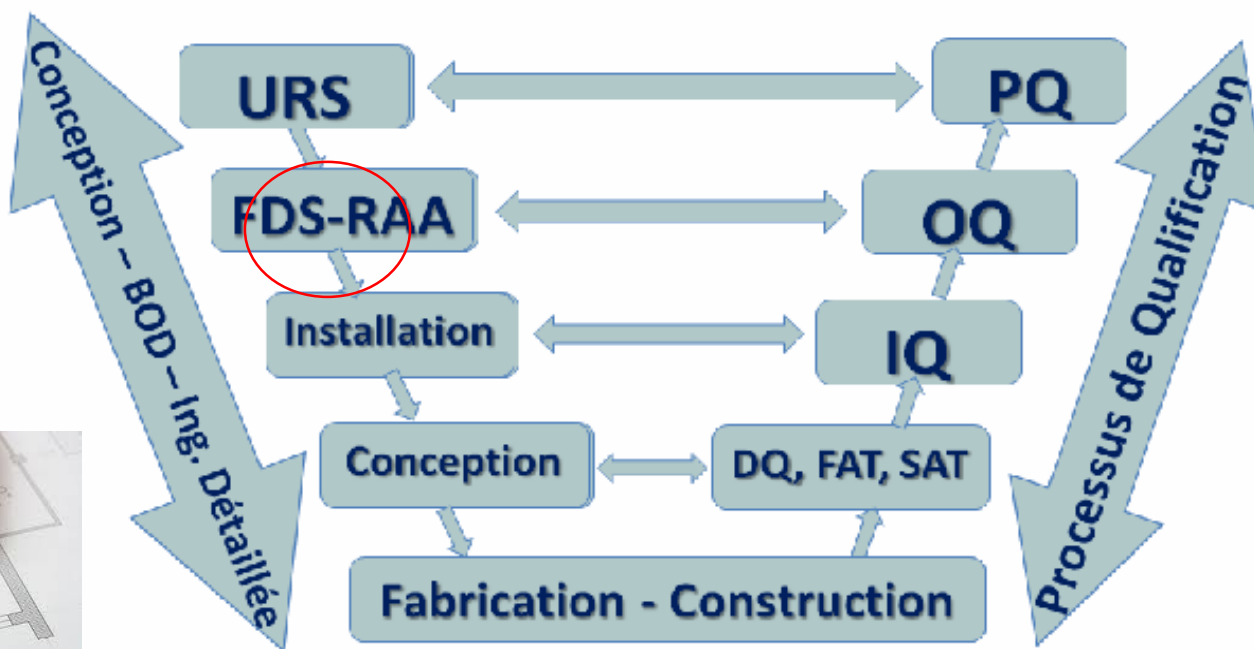
Stage 2 process qualification



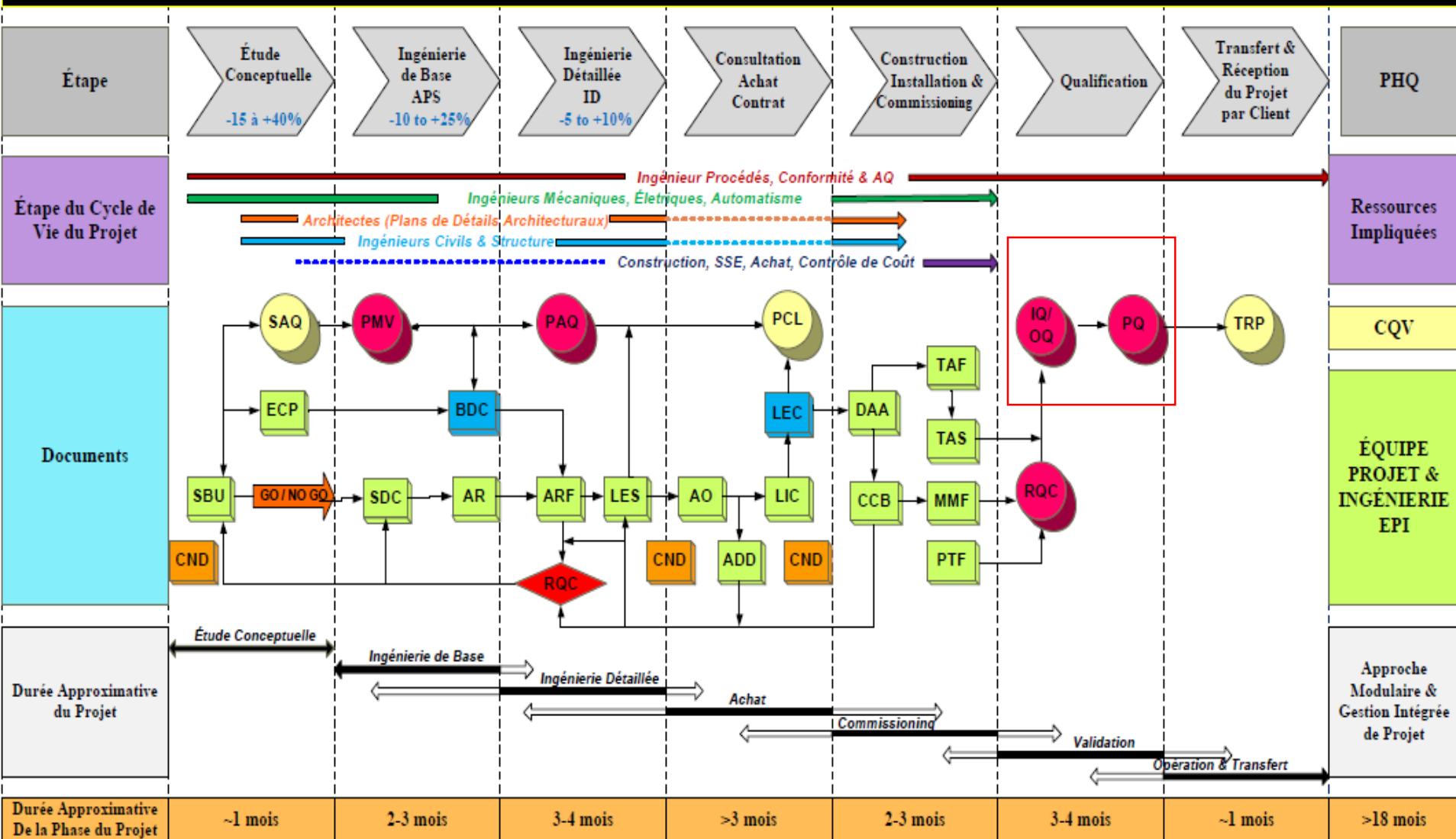
# Gestion des risques

## Modèle en V

### Gestion Intégrée du Cycle de Vie de Projet



# DIAGRAMME DU CYCLE DE VIE DE PROJET



ADD	Addenda
CCB	Contrôle de Changement & Benchmark
BDC	Bases De Conception
PCL	Permis de Construction & Licences
CQV	Commissioning, Assurance Quality & Validation
MMF	Mise En Service, MON, Formation
RQC	Revue de la Qualification de Conception

EPI	Équipe Gestion de Projet & Ingénierie
SDC	Spécifications de la Conception
TAF	Tests Acceptation chez Fournisseurs
ARF	Analyse de Risques Fonctionnelles
TRP	Transfert & Réception Projet Client
PHQ	Personnel Hautement Qualifié
CND	Contrat de Non Divulgateion

AO	Appels d'Offres
ECP	Etude Conceptuelle Préliminaire
LIC	Lettre Intention & Contrat
SAQ/P	Système Assurance & Plan Qualité
EAR	Évaluation Analyse de Risque
TAS	Test Acceptation sur Site
PTF	Programme Technique Fonctionnel

LEC	Lot Engagement pour Construction
LES	Lot Engagement pour Soumission
SBU	Spécification des Besoins Utilisateurs
PMV	Plan Maître de Validation
DAA	Dessins d'Ateliers Approuvés
SSE	Santé, Sécurité & Environnement

© Tout Droit Réservé, Canada – 2013

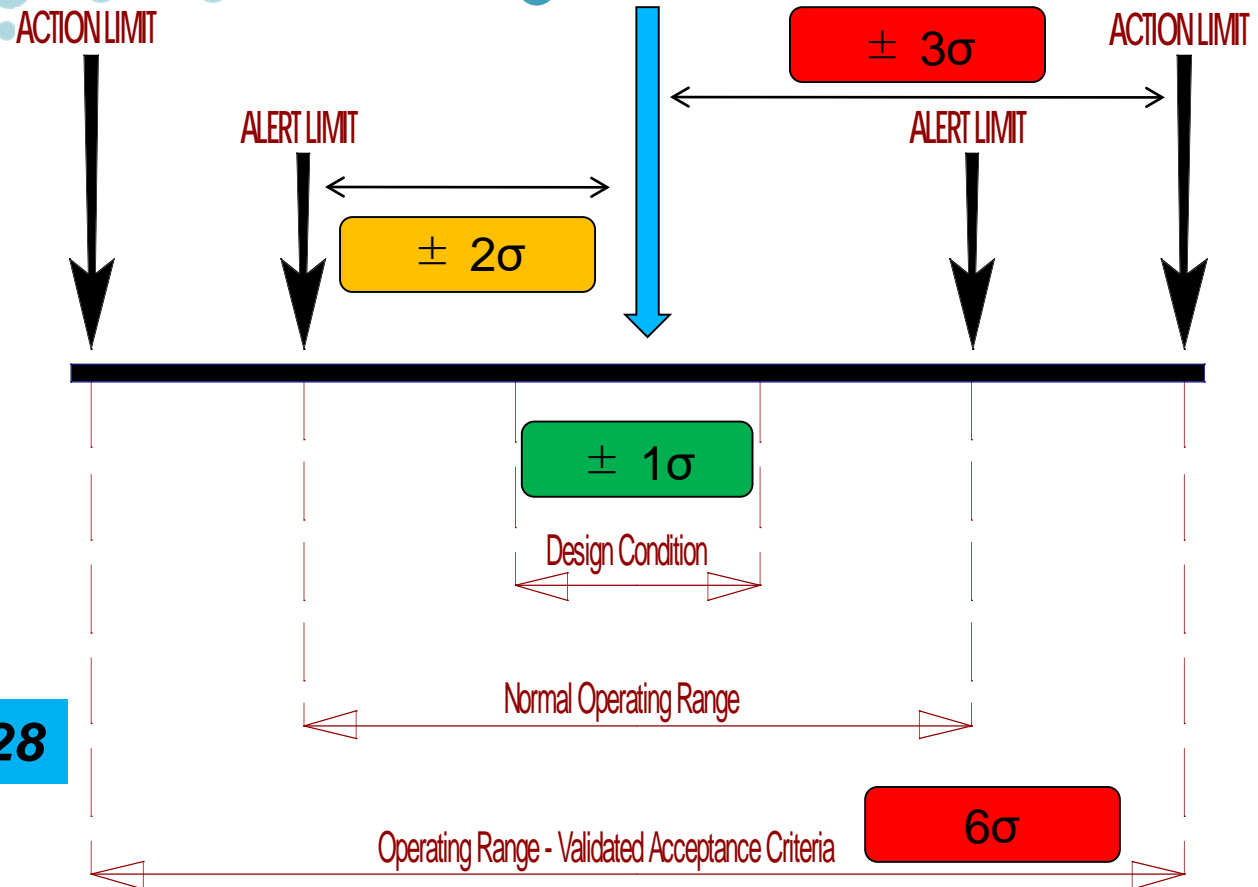
- PBE, Pharma Bio Expert Inc, www.pharmabioeng.com

# Plages C / O / V

## OOS vs Actions / ICH Q9

- ▶ Design conditions ( $\pm 1 \cdot \text{Sigma}$ )
- ▶ Normal operating ranges set to achievable limits
- ▶ Alert Points ( $\pm 2 \cdot \text{Sigma}$ )
- ▶ Action Points ( $\pm 3 \cdot \text{Sigma}$ )
- ▶ OOS results recorded
- ▶ CAPA / GAPA / RAPA

**Sigma = écart type/1,128**



BPF/ANSM/04-12-2013 & p59,15. La surveillance des classes **C** et **D** en activité doit être réalisée conformément aux principes de gestion des risques qualité. Les exigences et les **seuils d'alerte et d'action** sont fonction de la nature des opérations réalisées, mais les temps d'épuration recommandés

# Activités de validation

1. Spécifications de **design** des équipements
2. **ZAC**
3. Liste des **réactifs** et cultures cellulaires
4. Préparation des **équipements**  
Nettoyage/**CIP**, Passivation, Stérilisation/**SIP**
5. **Préparation** des réactifs
6. Procédé de **production** (PFD, P&ID, ...)
  - **Échantillonnage**, conditions contrôlées...
  - Méthodologie, **Tests & Méthodes Analytiques**



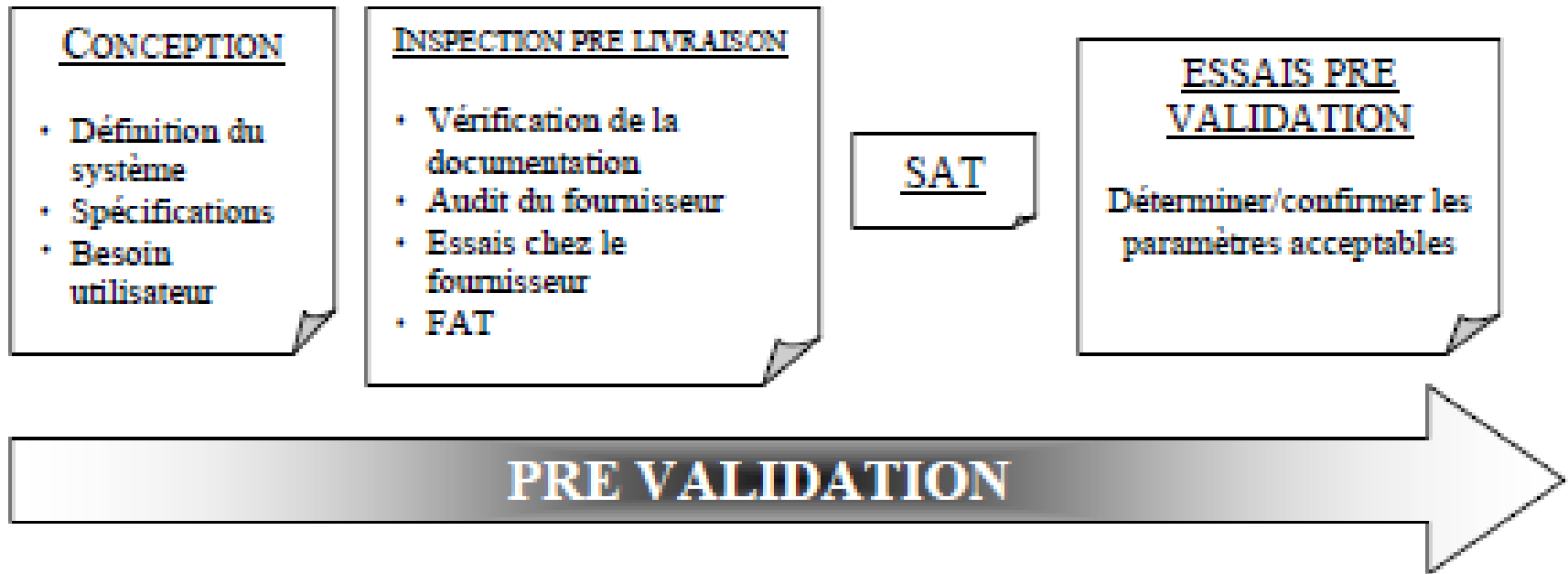


# Gestion des Risques Pharmaceutiques



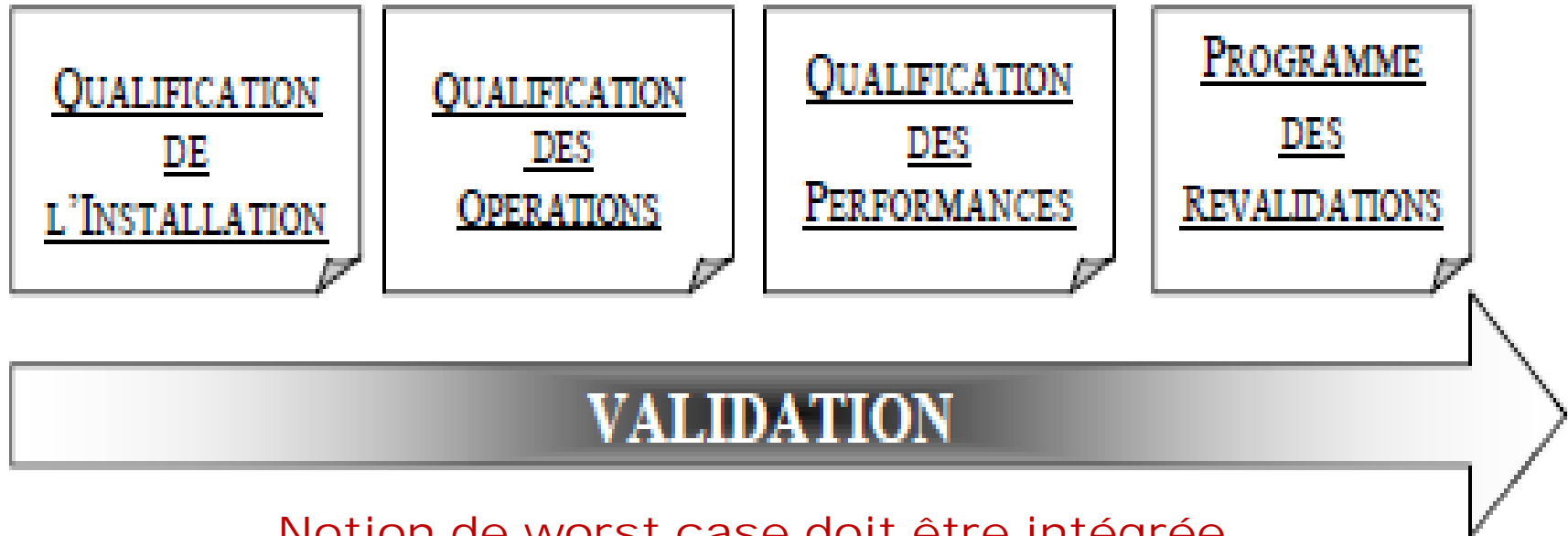
# Approche de l'analyse de risque

1- L'analyse de criticité permet de déterminer les tests de qualification à effectuer lors de la validation



# Approche de l'analyse de risque

Tout équipement défini comme critique devra subir tous les tests de qualification (QI, QO, QP):





# ÉTUDE DE CAS 1 - Stratégie de Validation d'un Procédé



# Stratégie de Validation d'un Procédé





# ATELIERS ANALYSE DE RISQUES GRANULATION





# ATELIERS ANALYSE DE RISQUES UTILITÉS PROPRES



# ATELIERS ANALYSE DE RISQUES UTILITÉS PROPRES

UTILITÉ PROPRE	GROUPE N.
1- EPU	GROUPE 1
2- VAPEUR PURE	GROUPE 2
3- NEP	GROUPE 3
4- AIR COMPRIMÉ PROPRE	GROUPE 4
5- EPPI	GROUPE 5



# ATELIERS ANALYSE DE RISQUES LYOPHILISATEUR





# ATELIERS ANALYSE DE RISQUES LAYOUTS ENVIRONNEMENTS EXTREMES



# ATELIERS ANALYSE DE RISQUES LAYOUTS ENVIRONNEMENTS EXTREMES

PRODUCTION	GROUPE N.
1- MONO-PRODUIT OSD / FL / FP / FSP	GROUPE 1
2- MULTI-PRODUITS OSD - RH < 15%	GROUPE 2
3- MONO-PRODUIT OSD – HP5	GROUPE 3
4- MULTI-PRODUITS OSD – HP5	GROUPE 4
5- INJECTABLES STÉRILES	GROUPE 5
6- UNITÉ INJECTABLES STÉRILES HP5	GROUPE 6







## PBE Expert Inc

(Canada) 1.514-616-2692

1.450-600-0790

(Maroc) 212-622-629-224

(Algérie) 213-561-234-333

(Tunisie) 216 - 96-751-330

[www.pbe-expert.com](http://www.pbe-expert.com)

[pbe@pbe-expert.com](mailto:pbe@pbe-expert.com)

Laval, Canada



MAC



**P B E**  
**EXPERT**