

CHRISTOPHE  
MEUNIER  
partner



© Aktehom

**QUALITY METRICS** Dans le prolongement de l'ICH Q10, la FDA a lancé une initiative Quality Metrics en 2013. Concrétisée en 2015 par un premier guide en version draft, elle a entraîné des échanges avec les industriels dans le but d'obtenir un soutien à cette initiative, de mesurer au plus juste les incidences et de limiter les efforts. Malgré un assouplissement fin 2016 avec la publication par la FDA d'un guide révisé, il est peu probable qu'une implémentation voie le jour, compte tenu de sa difficulté de mise en œuvre.

## Quelles perspectives et quels enseignements?

↓ L'initiative Quality Metrics a été lancée en 2013 par la FDA. En réponse à une proposition ISPE de décembre 2013<sup>[1]</sup>, la FDA a posé les premières pierres de Quality Metrics en publiant en juil. 2015 le « Request for Quality Metrics »<sup>[2]</sup>. Dans le prolongement d'ICH Q10<sup>[3]</sup>, la démarche des autorités américaines était fondée sur un constat simple : chaque industriel a mis en place des indicateurs qualité pour surveiller ses processus et ses systèmes, prioriser et piloter ses actions d'amélioration. Alors, pourquoi ne pas les demander, et donc disposer des clés qui permettent d'optimiser ses efforts d'inspection, voire d'anticiper les ruptures d'approvisionnement ? Dans ce premier draft<sup>[2]</sup>, les autorités exigent la mise à disposition d'indicateurs : un site refusant de fournir les indicateurs est considéré à risque élevé et doit faire l'objet d'une inspection rapide ; les produits fabriqués doivent être considérés comme potentiellement « falsifiés » et des actions sont requises. Ce guide spécifiait une liste de 10 mesures à fournir pour calculer 4 indicateurs : Lot Acceptance Rate (LAR), Product Quality Complaint Rate (PQCR), Invalidated Out-of-Specification Rate (IOOSR), Product Quality Review (PQR) on Time Rate, et ouvrait le débat sur les mesures à envisager pour évaluer la culture Qualité et la capacité process. Dans leur réponse, les industriels<sup>[4]</sup> ont listé les conséquences redoutées et challengé le gain

estimé par la FDA en termes de sécurité publique, proposant une phase pilote pour évaluer concrètement les gains et difficultés de mise en œuvre.

En juin 2016, l'évaluation de faisabilité Wave 2<sup>[5]</sup> menée par ISPE confirmait les difficultés à implémenter le programme Quality Metrics, alors que l'initiative était prolongée dans son esprit initial par la FDA, avec la publication d'un complément<sup>[6]</sup> technique. Une telle divergence devait être stoppée pour ré-évaluer un futur à l'initiative.

La FDA a donc revu à la baisse ses exigences en repensant, en novembre 2016, ses 2 guidances sous un nouveau guide : Submission of Quality Metrics Data<sup>[7]</sup>. Plus question de menacer et de punir, c'est sur la base du volontariat (au moins pour une phase pilote) et d'un jeu réduit de 3 indicateurs (LAR, PQCR, IOOSR) que la FDA compte relancer l'initiative.

L'EMA a été sollicitée pour s'exprimer sur le sujet. Sa position, communiquée en février 2017<sup>[8]</sup>, est sans appel. Dans un contexte où l'intégrité des données est de plus en plus mise en cause, l'EMA maintient que l'adaptation de l'effort d'inspection sur le risque doit être basée sur des données recueillies durant l'inspection, alors que la FDA souhaite la baser (partiellement) sur des données transmises par les industriels (voir le schéma).

En réponse à la version assouplie du guide FDA<sup>[7]</sup>, la nouvelle prise

de position des industriels<sup>[9]</sup> en mars 2017 est ferme : il faut mettre en pause cette initiative et repartir en discussion publique. La balance entre efforts et difficultés d'implémentation, en regard des gains, penche très significativement du mauvais côté. Ils concluent que les ressources nécessaires, les challenges à traiter et la complexité de mise en œuvre engageraient des moyens que l'on pourrait profitablement employer à l'amélioration continue.

Les enseignements à ce jour, notamment sur les points durs soulevés, sont intéressants à considérer :

1. Le fait de soumettre à une autorité entraîne un haut niveau de vérification et d'attention du senior management, une lourdeur non compensée par des gains.
2. Le fait de partager de telles données, en référence avec des produits ou des procédés, soulève des problèmes de confidentialité.
3. La mise en place d'indicateurs standard est difficile. Ces standards sont en général différents des indicateurs internes à un site, et doivent être définis de manière non ambiguë. Or les analyses effectuées montrent que l'interprétation des indicateurs nécessite de comprendre le contexte et la complexité du site. De nombreux cas particuliers sont délicats à intégrer, par exemple le cas des CMO/CDMO.
4. La comparaison des indicateurs entre sites entraîne des

mésinterprétations. Sans doute serait-il plus juste de travailler sur des tendances.

5. Certains éléments de la performance du système qualité sont clés mais difficiles à mesurer, telle que la culture qualité.

Il est à noter que ces points durs sont déjà vécus, au sein de certains groupes, entre sites qui se comparent. Et l'expérience montre que seul le traitement dans la durée des indicateurs permet de leur donner un sens pertinent et d'en faire des leviers effectifs de pilotage.

À ce jour, fort de ces constats, l'appel à volontariat pour la mise en œuvre de la version assouplie du guide Quality Metrics a peu de chance de rencontrer le succès escompté par les autorités américaines. ■

### Références

- [1] ISPE Proposals for FDA Quality Metrics Program – Whitepaper – 20-DEC-2013
- [2] Request for Quality Metrics – Guidance for Industry – 28-JUL-2015
- [3] ICH Q10 : Pharmaceutical Quality System – 04-JUN-2008
- [4] Comments from Cross-Industry Quality Metrics Collaboration Group regarding [...] Request for Quality Metrics – 25-NOV-2015
- [5] ISPE Quality Metrics Initiative : Wave 2 Report – JUN-2016
- [6] Quality Metrics Technical Conformance Guide – JUN-2016
- [7] Submission of Quality Metrics Data - Guidance for Industry – NOV-2016
- [8] EMA perspective on Quality Metrics – 24-FEB-2017
- [9] Comments from Cross-Industry Quality Metrics Collaboration Group regarding [...] Submission of Quality Metrics Data – 27-MAR-2017



Cet article est proposé par la société AKTEHOM, cabinet de conseil et d'expertise, qui accompagne les industriels de la pharmacie et des biotechnologies dans la maîtrise de leurs procédés de fabrication et dans la compréhension du produit et du procédé dans un objectif qualité permettant de garantir la sécurité du patient. AKTEHOM s'oriente depuis sa création dans l'apport de valeur ajoutée à ses clients pour leur permettre d'intégrer les évolutions techniques, réglementaires, scientifiques et humaines. [www.aktehom.com](http://www.aktehom.com)

