

Out Of Specification (OOS)

Les investigations des résultats analytiques « hors spécifications », fondées sur les principes issus de la magistrature interprétation des cGMP par le juge A. M. WOLIN en février 1993 ⁽¹⁾ et repris par le guide FDA de 1998 ⁽²⁾, sont désormais définies par le guide « Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production » publié par la FDA en octobre 2006 ⁽³⁾.

Ce récent guide apporte de nombreux éclaircissements au sujet, néanmoins la mise en œuvre opérationnelle d'une investigation OOS demeure un exercice délicat qui nécessite une parfaite compréhension des processus impactés. Sur des fondements scientifiques établissant les rationnels de l'approche choisie, une méthodologique rigoureuse doit être appliquée.

Processus

Pré-requis

● Une procédure décrivant la gestion des résultats analytiques « hors spécifications » et le processus complet d'investigation à mettre en œuvre doit être éditée par l'Assurance Qualité.

Outre son objet principal, ce document précisera notamment :

- La durée limite des investigations
- La responsabilité des intervenants
- La taille minimum des échantillons
- Les conditions de re-contrôle
- Les conditions de re-prélèvement
- Le traitement des « hors tendances »
- Les modalités de recours aux « Outliers »

● Il est souvent opportun de décliner cette procédure par des procédures spécifiques aux départements impliqués dans le processus.

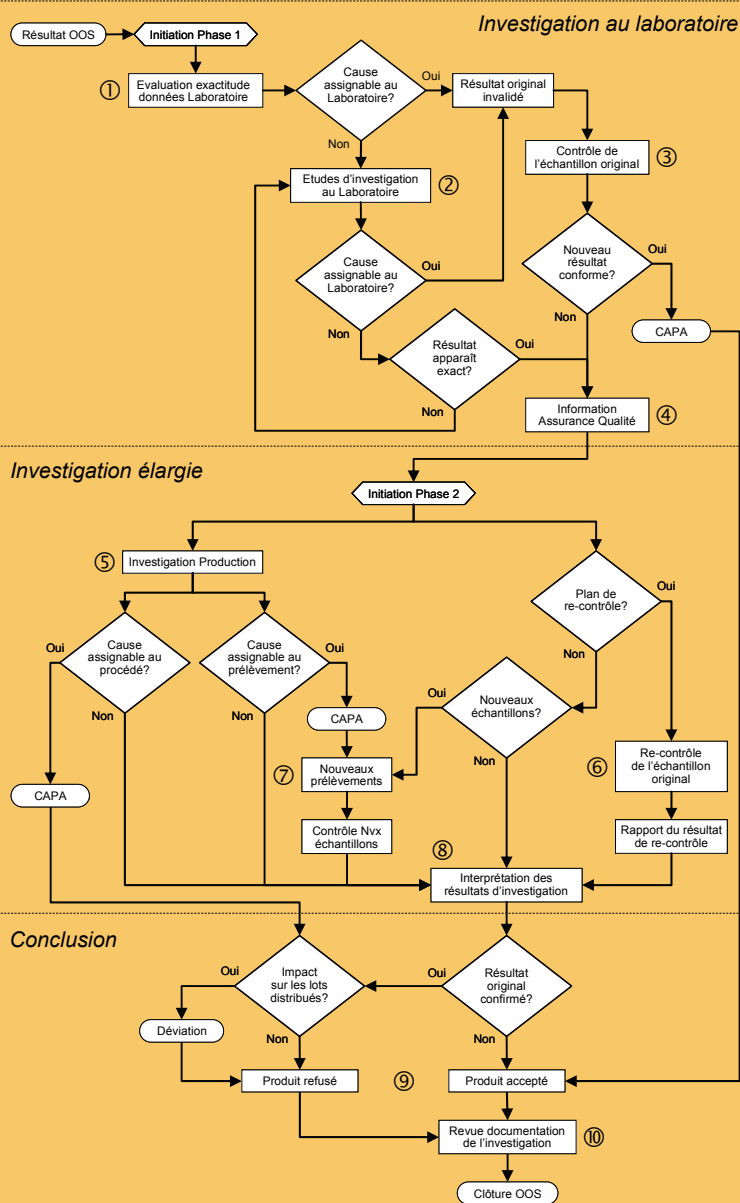
Investigation au laboratoire

Première étape du processus, l'investigation au laboratoire doit être initiée dès qu'un résultat suspect est constaté. Dans un premier temps, l'analyste en charge du test doit vérifier l'exactitude des données de l'analyse ①.

Si cette enquête initiale, qui consiste le plus souvent à rechercher une erreur de manipulation ou un mauvais fonctionnement d'équipement, ne permet pas d'identifier la cause expliquant le résultat observé, le responsable du laboratoire doit être informé de la situation et doit mettre immédiatement en œuvre l'investigation dans le périmètre du laboratoire.

Parfaitement documentée (l'usage de tableaux prédéfinis est recommandé), cette vérification globale portera sur l'ensemble des composantes pouvant impacter le résultat analytique ②.

Synoptique OOS



(1) United States District Court for the District of New Jersey – Civil Action No. 92-1744 – Alfred M. Wolin, U.S.D.J. – February 1993
 (2) FDA – Guidance for Industry – Investigation Out of Specification (OOS) – Test Results for Pharmaceutical Production – Draft – September 1998
 (3) FDA – Guidance for Industry – Investigation Out of Specification (OOS) – Test Results for Pharmaceutical Production – October 2006

Processus

Les données brutes sont évaluées, les calculs sont vérifiés, le bon fonctionnement des équipements est éprouvé (test de performance et revue des qualifications) et l'efficacité de la méthode utilisée est confirmée.

Lors de cette étape, il est possible de reproduire le test original pour confirmation. Cette pratique ne doit pas cependant hypothéquer un futur re-contrôle éventuel par une consommation excessive de l'échantillon initial.

A la suite de l'investigation menée au laboratoire, si une cause directement imputable à la réalisation du test analytique a été identifiée, le résultat initial est invalidé et l'analyse originale reproduite ③. L'incident, qui doit être parfaitement documenté, fera l'objet éventuel d'une action correctrice (processus CAPA) au laboratoire.

Dans le cas contraire, si aucune cause analytique n'a été mise en évidence, le résultat initial doit être considéré comme valide et l'Assurance Qualité doit en être informée afin d'initier l'investigation élargie ④.

Investigation élargie

Sous contrôle de l'Assurance Qualité, l'investigation élargie permet une vérification exhaustive du lot suspect. L'enquête portera sur toutes les composantes de la fabrication du lot, de sa conservation et de son prélèvement ⑤.

Si une cause directement imputable à la fabrication du lot est identifiée, le produit sera refusé ⑥.

L'incident, qui doit être parfaitement documenté, fera l'objet d'une action correctrice éventuelle (processus CAPA). Dans tous les cas, une évaluation de l'impact de l'incident sur les lots déjà distribués sera réalisée. Si un impact est envisageable, un processus de Déviation sera initié.

En parallèle, l'investigation au laboratoire peut être poursuivie, notamment si une décision de re-contrôle de l'échantillon initial est prise ⑥.

Les conditions de re-contrôle doivent être parfaitement définies avant réalisation. Il est souvent souhaitable de rédiger un protocole qui précise le nombre de tests à réaliser, la nature de l'échantillon testé (solutions initiales ou reprise sur prélèvement initial) et les critères d'acceptation du re-contrôle. Ces éléments devront être scientifiquement fondés et le protocole approuvé par l'Assurance Qualité.

D'une manière générale, l'usage des statistiques pour identifier un résultat qui semble aberrant (« outlier ») ne peut suffire à lui seul à disqualifier le résultat initial.

Le recours à l'analyse d'échantillons provenant de nouveaux prélèvements ne doit être considéré que si des données objectives laissent à penser que la mise en œuvre des prélèvements est la cause du résultat OOS. Le lot est alors échantillonné et soumis à un contrôle analytique ⑦.

La démarche qui vient d'être décrite est directement transposable au traitement des résultats analytiques « hors tendances » (OOT).

Conclusion

L'ensemble des résultats de l'investigation élargie doivent être évalués et interprétés par l'ensemble des acteurs du processus sous le contrôle de l'Assurance Qualité ⑧.

Cette interprétation, scientifiquement fondée, doit permettre de statuer sur le devenir du lot. Soit le résultat analytique est confirmé, le produit est alors refusé ⑨ et une évaluation de l'impact éventuel sur les produits déjà distribués initiée. Soit le résultat initial est infirmé par les études réalisées, le produit est alors accepté ⑨ sur la base du contrôle substitutif.

Dans tous les cas, les résultats obtenus lors des investigations doivent être parfaitement documentés. La logique d'enclenchement des études et des enquêtes, ainsi que l'articulation des diverses phases doivent apparaître comme cohérentes. Une grande transparence est requise. Les options choisies et les décisions prises doivent être justifiées de manière détaillée et fondées sur une base scientifique et technique en intégrant une évaluation des risques (ICH Q9).

Bibliographie

- Out-of-Specification test results from the statistical point of view - Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis – 2007, vol. 44, 3, 718-729
- Out-of-Specification Results and the Quality System Approach to GMPs - G. M. Wise-Blackman Pharm. Tech. – 2006
- A review of statistical Outlier Methods – S. Walfish Pharm. Tech. – 2006
- Identification of Out-of-Trend Stability Results – A Review of the Potential Regulatory Issue and Various Approches – PhRMA CMC Statistics and Stability Expert Teams – Pharm. Tech. – 2003
- Considerations when Determining a Routine Sample Size for a Retest Procedure – J. D. Hofer – Pharm. Tech. – 2003
- Investigation of Out-of-Specification Results – J. V. McArdle & coll – Pharm. Tech. – 2002