

ISABELLE  
MOINEAU  
responsable  
analytique  
chez Aktehom



**CONTRÔLE QUALITÉ** Pensée à l'origine pour le développement des méthodes analytiques, la méthodologie du reverse Analytical Quality by Design (rAQbD) est un outil innovant pour sécuriser la libération des lots et améliorer la productivité des laboratoires de contrôle qualité.

# rAQbD : du *troubleshooting* à la mise sous contrôle des méthodes analytiques

↓ Selon l'USP, le Quality by Design analytique ou AQbD est décrit comme « Une approche systématique du développement qui commence par des objectifs prédéfinis et se focalise sur la compréhension et le contrôle de la méthode analytique en se fondant sur la science et la gestion du risque qualité » (1). L'implémentation de cette approche a été initiée, ces dernières années, par les industries pharmaceutiques dans le cadre du développement de méthodes analytiques, sur base de publications et prises de position publiées par les autorités de santé (1-3).

## L'AQbD comme standard pour développer des méthodes

L'application de l'AQbD est une vraie innovation pour les laboratoires de développement de méthodes avec comme objectifs une compréhension améliorée et une maîtrise réelle de la variabilité des méthodes. Dans l'avenir, cette méthodologie se positionnera au cœur du processus de développement de méthodes analytiques et devra être considérée comme un standard par les industriels pharmaceutiques. Dans ce sens, un Concept Paper a été publié, en novembre 2018, par l'ICH concernant une nouvelle publication « ICH Q14 : Analytical method development » (4) et une révision de l'ICH Q2 « Analytical method validation » (5) pour intégrer les concepts AQbD. En juin 2019, une consultation a été lancée par l'agence



MHRA sur l'application de ces concepts au développement des méthodes pharmacopées (6). Dans le cas des produits commerciaux pour lesquels les méthodes analytiques sont approuvées, l'Analytical Quality by Design sera adapté de façon rétroactive. Cette approche fera partie intégrante de la phase de vérification des performances pour les méthodes analytiques validées et déjà en place dans les laboratoires de contrôle qualité.

## Le rAQbD, un bénéfice certain

Cette démarche rétroactive est un outil puissant au service des laboratoires de contrôle qualité, puisqu'elle va permettre la mise sous-contrôle des méthodes analytiques défaillantes. Le reverse AQbD se déroulerait suivant les mêmes trois étapes, à savoir :

- La définition de l'ATP « Analytical Target Profile » et des CQA Analytique « Critical Quality Attributes of the reportable result »
- L'identification des CMV « Critical Method Variables » et

l'évaluation du niveau de risque associé.

- La définition de l'ACS « Analytical Control Strategy ».

L'ATP stipule les caractéristiques de performance de la méthode analytique et les critères associés sur base de l'intention d'utilisation de la méthode analytique. Il tient compte notamment du risque de prendre une décision incorrecte avec le résultat généré par la méthode analytique. L'identification des CMVs comprend à la fois les conditions opératoires ainsi que les attributs qualité des réactifs et références utilisés dans le déroulement de la méthode analytique. Pour chaque variable, l'évaluation de l'impact sur les caractéristiques de performance de la méthode et du niveau de risque associé sera réalisée sur base de la connaissance scientifique et des données historiques disponibles. Dans ce cas, une analyse de risque incluant la cotation de la gravité et de la probabilité semble pertinente. L'analyse des résultats de cette étude permettra d'identifier les moyens de contrôle des Variables critiques de la méthode et d'établir la stratégie de contrôle analytique. Aujourd'hui, les investigations analytiques sont très nombreuses (e.g. Déviation, faux OOS, OOT) dans les laboratoires de Contrôle Qualité et ont souvent un impact fort sur la production et la libération des lots (arrêt de production et augmentation des délais

de libération). Dans ce cas, les industriels restent plutôt focalisés sur des approches de type *troubleshooting*, qui ont un effet désorganisateur de la routine et sont consommatrices de temps et de ressources. Elles ne permettent d'apporter qu'une solution ponctuelle à la problématique soulevée. L'approche rAQbD permettra d'identifier toutes les sources de variabilité de la méthode utilisée en routine et de les mettre sous contrôle sur l'ensemble du cycle de vie du produit. Un autre bénéfice majeur du rAQbD est de focaliser l'ensemble des processus Qualité, applicables aux laboratoires de contrôle, sur les variables critiques des méthodes.

En conclusion, l'implémentation du rAQbD permettra aux industriels de sécuriser la production et la libération des lots commerciaux et d'améliorer la performance et la productivité des laboratoires de Contrôle Qualité sur leurs activités de routine. ■

## Références :

- 1) Proposed New USP General Chapter <1220> : The Analytical Procedure Lifecycle
- 2) USP Stimuli article: Analytical Target Profile: Structure and application throughout the Analytical Lifecycle
- 3) USP Stimuli article: Analytical Control Strategy
- 4) ICH Q14 : Analytical Procedure Development
- 5) Revision of Q2(R1) Analytical Validation
- 6) MHRA consultation: Application of Analytical Quality by Design concepts to pharmacopeial standards for medicines.