

MAÏLYS
DECONNIER
Consultant senior
Aktehom
Réfèrent
Caractérisation
Produit



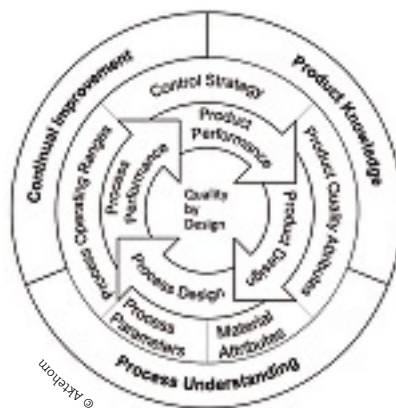
© Aktehom

QUALITY BY DESIGN Pensée à l'origine pour la conception de nouveaux produits, la démarche QbD permet d'orienter et de prioriser les études de développement, la mise au point du procédé et des méthodes analytiques et s'impose aujourd'hui. Elle permet d'identifier les sources de variabilité et donc de mettre au point un procédé plus robuste. Mais quid des produits existants? Les fondements du QbD peuvent-ils être déclinés sur ces produits en appliquant de façon rétroactive des concepts QbD?

Application pour les produits matures: mythe ou réalité?

↓ Selon l'ICH, le Quality by Design (QbD) est « une approche systématique du développement qui commence par des objectifs prédéfinis et se focalise sur la compréhension du produit et du procédé et la maîtrise du procédé en se fondant sur la science et la gestion du risque qualité », ICH Q8 (R2). Cette vision novatrice, construite par rapport au risque patient, a radicalement modifié la méthodologie de développement des produits pharmaceutiques. La maîtrise de la qualité du produit était en effet essentiellement « drivée » par le respect du procédé, déterminé à l'issue des phases cliniques, et par l'atteinte de spécifications libératoires du produit fini. Or pour une maîtrise effective, on ne peut pas se contenter de tester la qualité du produit, elle doit être intégrée au design. L'approche QbD, basée sur une compréhension solide du couple produit-procédé, apporte la

connaissance pour supporter les évolutions du médicament au cours du Life Cycle. La formalisation de la connaissance est un enjeu majeur pour les produits « matures » (voir l'encadré). Cette formalisation, sur la base de la justification des COAs et des CPPs, est généralement concrétisée via des analyses de risque produit et procédé. En développement, des outils itératifs, tels que le Risk Ranking and Filtering, sont très efficaces pour illustrer le « continuum de criticité » inhérent au niveau de connaissance acquis. A contrario, dans le cadre de produits anciens, une analyse de risque classique (cotation de la gravité et de la probabilité) est plus pertinente; en effet, l'incertitude que l'on peut avoir quant à l'impact des attributs ou des paramètres n'a en principe plus lieu d'être sur un produit commercialisé. Plusieurs points de vigilance sont à anti-



À partir du concept original de Moheb Nasr, CDER/FDA 2010.

ciper pour l'aboutissement de la démarche d'acquisition a posteriori de la connaissance. La formalisation rétroactive étant pilotée par l'entité « Manufacturing », les connaissances scientifiques liées au produit et au patient sont plus difficiles d'accès et les rationnels moins consolidés que pour les données du procédé. Dans tous les cas, il est nécessaire de capter le savoir à la fois sur le produit et sur le procédé. L'impact de cette reconstitution amène généralement à reconsidérer les COAs et CPPs, et des variations majeures sont à prévoir. Les enjeux d'une telle démarche sur les produits commercialisés doivent être clairement spécifiés. Si l'objectif est l'amélioration du processus qualité au regard de l'ISO 9001, il s'agira de formaliser la connaissance en appliquant la méthodologie QbD à un processus d'analyse de risque déjà existant. L'enjeu est, dans ce cas, de redé-

finir la stratégie de contrôle (i. e. attributs matière, paramètres process, IPC, indicateurs de monitoring et de performance) par rapport à l'existant, et l'on peut parler de Reverse QbD. Si l'objectif est de mieux maîtriser le procédé d'obtention pour augmenter la performance, réduire la variabilité ou gérer des problématiques de fabrication, des études DOE de caractérisation peuvent être mises en place sur des étapes ciblées, pour, à terme, y apporter des modifications. On pourrait parler ici de Quality by ReDesign, pour démontrer scientifiquement la pertinence d'une évolution du design du procédé. Si ce n'est pas pour l'un de ces objectifs, alors il s'agit d'une mise à niveau réglementaire, qui ne fait pas appel au concept QbD et destinée à répondre aux inspections. L'application des principes QbD pour les produits matures n'est donc pas un mythe: la formalisation de la connaissance, trop souvent sporadique, est essentielle au Life Cycle. Toutefois, pour un KM efficient, les enjeux doivent être clairement définis pour orienter vers un Reverse QbD ou un Quality by Re-Design. L'évolution des acquis passe nécessairement par une prise en compte de la dimension humaine au travers d'une réflexion globale et d'un partage de connaissance au sein d'une équipe pluridisciplinaire, intégrant le réglementaire. ■

Références

COAs : Critical Quality Attributes;
CPPs : Critical Process Parameters.

LES ENJEUX DU QBD POUR LES PRODUITS MATURES

- Comblent les pertes de la connaissance liées:
 - * au départ des sachants et la non-formalisation des données scientifiques
 - * aux nouvelles données générées au cours du cycle de vie du produit
- La description des procédés: historiquement basée, non pas sur les CPPs, mais sur les paramètres système, déposés à l'AMM. Chaque modification du système nécessite le dépôt d'une variation majeure, même si aucun CPP n'est impacté.
- Maîtrise de la qualité produit: la compréhension approfondie du produit et du procédé permet d'apporter des rationnels solides pour supporter les demandes de changements ou les déviations / anomalies / OOS.



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