

**HÉLÈNE
PARMENT**
consultant
chez Aktehom



© Aktehom

**MELODY
FAUROUX**
consultant
chez Aktehom



© Aktehom

QUALITY RISK MANAGEMENT La récente parution pour consultation d'une nouvelle proposition de l'Annexe 1 des GMP¹, spécifique à la production de produits stériles, introduit la notion de Quality Risk Management (QRM) comme approche clé. Déjà requise pour les procédés pharmaceutiques avec la mise en application de l'ICH Q9, cette nouvelle version de l'Annexe 1 impose le QRM pour identifier les risques de contamination (microbiologique, particulaire et par les endotoxines) et définir des mises sous contrôle.

La formalisation des risques : une obligation pour l'asepsie

↓ L'obtention des attributs qualité critiques « stérile » et « apyrogène » d'un produit est la résultante d'un ensemble de mesures présentes tout au long du procédé de fabrication. Ces mesures constituent la stratégie de maîtrise du risque de contamination, qui s'appuie sur la compréhension du produit et du procédé et est supportée par un ensemble d'outils tels que les revues de flux, le design des équipements et des locaux, ou encore les analyses de risques produits et procédés.

Pour renforcer cette stratégie, que ce soit dans le cadre d'une démarche d'amélioration continue ou d'un nouveau projet, les principes du QRM doivent être déclinés chez les différents industriels du domaine des produits stériles, notamment sous la forme d'une analyse de risque « maîtrise de la contamination », un outil d'évaluation et de mise sous contrôle du risque aseptique. Cet outil, issu de l'approche QRM², conduit à identifier les étapes du procédé les plus sensibles d'un point de vue du risque de contamination microbiologique, particulaire et par les endotoxines. Il conduit à la formalisation synthétique des conclusions de l'analyse pour une priorisation des actions de mise sous contrôle des étapes à risque.

À noter lors de l'analyse de risque que l'instauration d'une technologie barrière pour parer

au risque de contamination est une des mesures de mise sous contrôle. Toutefois, il faut prendre en considération l'ensemble des éléments associés nécessaires au bon fonctionnement de la technologie comme source indirecte potentielle de contamination, ce qui confère au système barrière ses revers.

Grâce à des méthodologies comme la « Failure Mode and Effect Analysis » (FMEA), largement décrite et communément utilisée, les situations de risques aseptiques associées à chaque étape du procédé sont envisagées. Les sources de contamination sont identifiées, par exemple au travers d'un diagramme d'Ishikawa, et la nature de la contamination du produit (microbiologique, particulaire et par endotoxines) y est ensuite associée.

Lors de l'évaluation, la description de la situation de risque doit être suffisamment claire pour éviter toute ambiguïté ou mauvaise appréciation de l'impact de celle-ci sur le produit. En effet, selon la manière dont la situation de risque est décrite, la catégorisation de la source de contamination et d'évaluation du risque pourrait être rapportée par erreur à la situation de risque plutôt qu'au risque de contamination du produit.

En prérequis, il est nécessaire de prendre en considération le contexte qui amène à effectuer cet exercice. En effet, les objectifs,

le périmètre de l'analyse, et l'outil méthodologique sont à adapter, selon qu'il s'agit d'un nouveau procédé, d'un projet d'amélioration ou de justifier une stratégie de contrôle existante.

Il est également primordial de constituer une équipe pluridisciplinaire qui regroupe l'ensemble des parties concernées telles que la production, la validation, l'assurance qualité ou encore l'assurance de la stérilité. L'implication de l'ensemble des parties et l'instauration de canaux de partage et de communication efficaces sont les clés de voûte pour la réussite de l'exercice.

Focaliser l'analyse sur les propriétés stériles et apyrogènes

Ce type d'analyse permet d'identifier les étapes à risque aseptique du procédé et les moyens à déployer pour mettre sous contrôle le risque de contamination, quelle que soit sa nature. Il s'agit de garantir un produit fini aux propriétés stériles et apyrogènes. Elle ne constitue cependant pas, à elle seule, une méthodologie suffisante à la maîtrise en totalité de ces risques. En effet, l'assurance de stérilité ne se limite pas à l'analyse des opérations de production, mais constitue une approche exhaustive dont font partie, par exemple, les stratégies de contrôle de l'environnement, des matières entrantes, ou des technologies utilisées.

Cette approche peut également être appliquée aux procédés de

fabrication en « low bioburden », pour lesquels il est essentiel de conserver une biocharge faible sur l'ensemble des étapes du procédé pour garantir « in fine » l'obtention d'un niveau maîtrisé d'assurance de stérilité (notamment la spécification d'obtention du 10⁻⁶ sur produit fini).

Quel que soit le contexte, l'exercice d'analyse de risque doit comporter un aspect itératif, essentiel pour garantir la continuité de la maîtrise du risque de contamination pour le procédé en place. Il doit donc être intégré aux revues périodiques gérées par le système qualité et nécessite des mises à jour dans le cadre de changements majeurs. ■

Références :

- 1- § 1 Scope - Draft Annex 1 GMP December 2017 – date limite de consultation : 20/03/2018
- 2- Part III - GMP related documents Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines - ICH guideline Q9 on quality risk management - September 2015 EMA/CHMP/ICH/24235/2006.

L'accent mis sur le Quality Risk Management dans la nouvelle version de l'annexe 1 des GMP traduit une attente forte de la part des autorités. Il souligne l'importance des rationnels et évaluations à produire pour justifier des stratégies en place pour respecter les attributs stériles et apyrogènes d'un médicament. Cette nouvelle version requerra systématiquement une démonstration d'une bonne appréhension des attendus pour la maîtrise de l'asepsie.



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