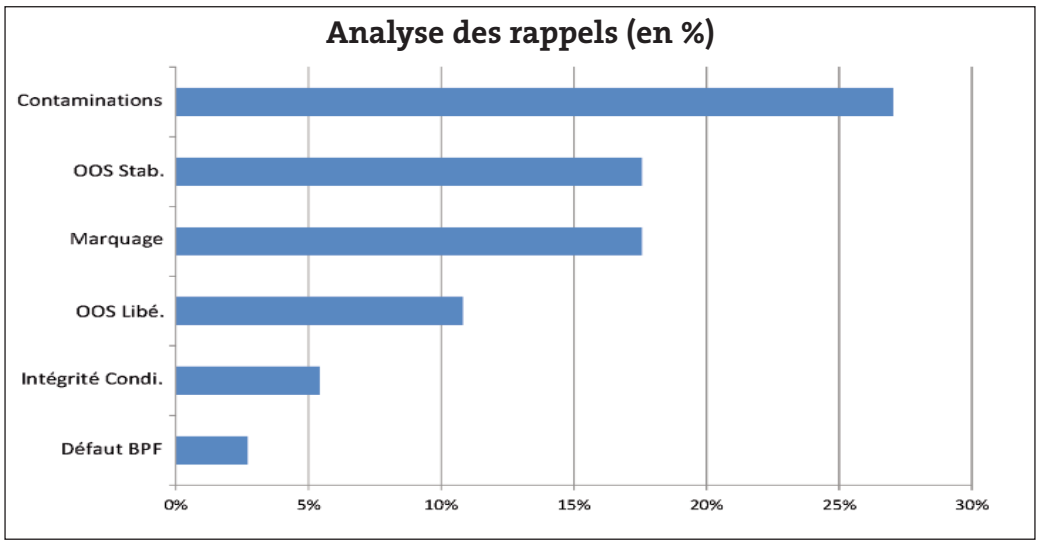
THOMAS PEFFERKORN
Pharmacien chez Aktehom Belgium

© Aktehom

RAPPEL DE LOT Suivant une procédure parfaitement définie, le rappel de lot constitue un événement hautement craint des industriels car il résulte d'un manque de maîtrise des conditions de réalisation du produit et d'une défaillance du système qualité. Outre les impacts financiers et le dommage d'image, le rappel de lot doit avant tout être considéré comme un marqueur de la fiabilité.

Un événement redouté

La pratique pharmaceutique moderne est clairement déterminée par la maîtrise du risque patient. Imposée de manière volontariste par les autorités réglementaires, cette nouvelle approche est fondée sur la science et le risque. En cela, la mise en œuvre des concepts du Quality by Design, qui devient désormais la norme, doit concourir à assurer un meilleur service pour la santé du patient.
Dans ce contexte, l'analyse des causes de rappel des lots peut-être un indicateur pertinent pour s'assurer de la maîtrise des causes de défaillance qui entraînent la mise à disposition d'un produit pharmaceutique inadéquat.
En 2014, l'ANSM a procédé à 74 retraits de lots dont 53 rappels pour produits potentiellement défectueux. L'analyse de ces rappels (voir figure ci-contre) montre que la majorité d'entre eux se répartissent selon quatre grandes catégories : les contaminations (croisées ; particulaires et microbiologiques), les défauts de marquage (mentions variables, marquage étui, datamatrix,...), les non-conformités durant les stabilités et les non-conformités libératoires.



© D.R.

Contamination – Préoccupation centrale des BPF, les contaminations ont des origines variées qui trouvent leur source dans une défaillance des systèmes de prévention tant au niveau des pratiques que des contrôles effectués.

Défaut de marquage – Ce type de rappel résulte généralement d'une défaillance humaine lors du conditionnement du lot. Souvent, le dépôt d'une même spécialité dans différents pays avec des données variables différentes engendre des erreurs. En cela, l'obligation de la fiabilisation de la transcription des données est un élément clef pour réduire ce type de rappel.

Non-conformité lors des stabilités – La découverte de résultats hors spécifications (OOS) ou hors-tendances (OOT) durant les stabilités nécessite le rappel des lots impactés. Ce type de défaillance résulte, le plus souvent, de deux grandes causes : une déviation du procédé non identifiée ou un changement de procédé non maîtrisé. Dans ce dernier cas, la connaissance produit/procédé apportée par le Quality by Design devrait permettre de se prémunir de ce type de défaillance.

Non-conformité libératoire – Découvert a posteriori, ce type de défaillance résulte d'un résultat non conforme lors d'un contrôle postérieur à la libération du lot. Cet événement est d'autant plus important qu'il met en cause le fonctionnement du système Qualité dans sa globalité.
En France, le nombre de rappels 2014 est comparable à celui de l'année 2013, tant du point de vue quantitatif que qualitatif. À l'inverse, une très forte augmentation des rappels est enregistrée aux US sur la période 2013-2014, cette tendance s'expliquant par le renforcement notable des inspections par la FDA.
Principalement focalisée sur la partie pré-approbation du cycle de vie du produit, les guides ICH ont pour nouvelle vocation d'adresser la phase d'exploitation commerciale. L'application des guides Q10 et futur Q12 devrait faire bénéficier le système de production et le système qualité pharmaceutique des apports du Quality by Design, fondé sur la science et le risque. Il autorise une meilleure compréhension du procédé et la prévision des impacts sur le produit. Cette nouvelle approche devrait se traduire à terme par une réduction des rappels liés au procédé, notamment ceux qui résultent d'un changement mal maîtrisé.
Le nombre de rappels dans les catégories en lien avec les non conformités durant les stabilités et les non conformités libératoires se verrait alors significativement diminué.
Néanmoins, comme l'indiquent les causes de rappel de lots, la mise en œuvre des concepts du Quality by Design en phase d'exploitation commerciale ne permettra pas, à elle seule, de réduire de manière significative le nombre de défaillances constatées. Certaines d'entre elles sont liées à la fiabilité des processus en jeu, principalement en lien avec la maîtrise de la contamination, les défauts de marquage et le processus de libération. Dans ce cas, le défi est plus humain que technique et le design des systèmes devient le facteur clef d'amélioration. C'est une autre forme de « Quality by Design ».

AKTEHOM
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**