

JOHANNE
PIRIOU
consultant expert



© Aktehom

MAÏLYS
DECOGNIER
consultant senior
réfèrent
caractérisation
produit



© Aktehom

ESTABLISHED CONDITIONS, QMS & ICH Q12. Au cœur du « Life Cycle Management » du produit, la « Control Strategy » est la clé de voûte de l'équilibre entre les engagements réglementaires et les changements survenant tout au long de la vie du produit [1] [2] [3].

Les clés pour garantir une « Control Strategy » efficiente

↓ La « Control Strategy » (CS), construite sur la base de la connaissance du produit et de la compréhension du procédé, définit l'ensemble des moyens de maîtrise garantissant la qualité du produit et la sécurité du patient. En pratique, telle qu'établie dans une approche classique, elle est peu compatible avec la notion de flexibilité réglementaire. Les dossiers contiennent trop d'éléments non pertinents pour la compréhension du process et/ou la définition de la « Control Strategy ». Ils se révèlent par la suite lourds à gérer en termes de gestion des changements post-soumission. Dans le but d'inciter à l'amélioration continue et de favoriser l'innovation, la FDA a clarifié le processus de changement post-soumission et précisé le cadre de cette gestion à travers le système qualité, dans son guide « Established Conditions: Reportable CMC Changes for Approved Drug and Biologic Products » [4]. Dès lors, il apparaît nécessaire que la « Control Strategy » soit construite et décrite en deux volets: la CS déposée dans le dossier réglementaire, en tant que « Regulatory Commitment », et la « Manufacturing Control Strategy » (MCS), à visée opérationnelle, implémentée sur les sites de production et maîtrisée via le « Pharmaceutical Quality System » (PQS). Dans le « CS Regulatory Commitment », les éléments fondamentaux de la connaissance produit/process, tels que les CQA (caractérisation,

« ranges », profil de comparabilité), les spécifications (« release », IPC, IPT), les CPP et les attributs matières, doivent être clairement fixés et justifiés. La MCS, quant à elle, détaille les conditions opératoires et solutions technologiques, permettant d'atteindre les conditions établies et engagées dans le « Regulatory Commitment ». La maîtrise opérationnelle de ce dernier via la « Manufacturing Control Strategy » est justifiée de manière théorique lors des analyses de risque réalisées en transfert technologique, puis elle est en pratique confirmée lors des lots de validation de procédés [stage 2] et par le monitoring.

Distinguer les EC des NEC

Les notions de « Control Strategy » nécessaires au dépôt réglementaire semblent aujourd'hui bien comprises et partagées par l'ensemble des acteurs et contributeurs du Développement du produit et du procédé. Cependant, la structure actuelle du CTD, le manque d'alignement sur la granularité requise, et les problématiques de transversalité du KM entre la R&D et le « Manufacturing », ne permettent pas un transfert et une implémentation efficaces du « CS Regulatory Commitment » sur le(s) site(s) de production. La FDA définit, à travers son guide, de façon claire et non ambiguë, les éléments nécessaires à soumettre dans le dossier. Il faut distinguer les « Established Conditions » (EC) (éléments typiques de la CS soumis dans le dossier régle-

mentaire) des « Non-Established Conditions » (NEC), mentionnés à titre informatif, et dont les évolutions ultérieures ne feront pas l'objet d'une variation. Cette clarification devrait permettre de se focaliser sur les changements ayant un impact Qualité Produit, c'est-à-dire ceux liés à des conditions établies.

La « Control Strategy » décrite en deux volets prend tout son sens dans le cycle de vie du produit et son management suite à l'approbation du dossier réglementaire (« Post-Approval Lifecycle Management »). La partie « obligationnelle », le « CS Regulatory Commitment », devra être garantie tout au long du cycle de vie, et fera l'objet de variations de type II ou IB (« Tell & Do ») en cas de changement, de transfert ou de réplification de procédé impactant un élément de la CS. La MCS, quant à elle, ouvrira des opportunités d'amélioration continue, facilitera l'implémentation de nouvelles solutions technologiques tant que le cadre du « CS Regulatory Commitment » est respecté. De ce fait, il apparaît fondamental que les liens entre les requis produit et procédé et la manière d'y répondre par les solutions technologiques et leurs systèmes informatisés (SCADA, MES...) soient parfaitement compris et intégrés par les opérationnels des sites de production qui évalueront et implémenteront les changements. Le monitoring, à travers la mise en place d'indicateurs pertinents, sécurisera le suivi de

la qualité du produit et la robustesse du procédé à la suite de ces changements. Le « Knowledge Management », en tant que processus transversal, devra être parfaitement opéré et utilisé pour servir ces objectifs [5].

La distinction entre le « Control Strategy Regulatory Commitment » et la « Manufacturing Control Strategy », appuyée par la notion de conditions établies et l'éclaircissement des processus de « change management » devrait être formalisés par l'ICH Q12. Sa publication, initialement prévue en Step 2 en juin 2016, puis repoussée en juin 2017, tarde à venir. Elle est pourtant attendue avec impatience par les industriels du secteur pharmaceutique, afin d'atteindre l'harmonisation revendiquée par l'ICH, alors que la FDA n'a pas attendu pour publier son guide « Established Conditions », et définir une approche aidant les industriels et les autorités à adopter des stratégies plus flexibles et efficaces de changements post-approbation. ■

Références

- [1] ICH Q8(R2) – Pharmaceutical Development – 2009
- [2] ICH Q9 – Quality Risk Management – 2005
- [3] ICH Q11 – Development and Manufacture of Drug Substances - 2012
- [4] Established Conditions: Reportable CMC Changes for Approved Drug and Biologic Products Management - Mai 2015
- [5] ICH Q10 – Pharmaceutical Quality System - 2008.



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