



ICH Q11 : La Control Strategy en clef de voûte de la démarche Quality by Design

par Bernard ELISSONDO, co-fondateur et Directeur Scientifique d'AKTEHOM, bernard.elissondo@aktehom.com

Le nouveau guide ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use), ICH Q11, a été récemment publié pour consultation élargie. Destiné à clarifier et harmoniser les exigences réglementaires en matière de développement et de fabrication des substances actives pharmaceutiques, ce guide confirme le rôle central de la Control Strategy dans l'intégration et la mise en œuvre du nouveau paradigme pharmaceutique.

Clarification des concepts Quality by Design (QbD), consolidation de la notion de flexibilité réglementaire, description et localisation des informations QbD dans le format CTD et validation des procédés : le guide Q11 répond à un cahier des charges exigeant au sein des entités chimiques et biotechnologiques / biologiques. Il s'avère déterminant par les nouveautés introduites, mais aussi et surtout par la consolidation et la mise en perspective des concepts issus des guides ICH préexistants.

Logiquement structuré, le guide Q11 commence par décrire les approches et les outils de développement du procédé ; il développe ensuite les concepts fondamentaux de QbD et de Control Strategy, avant d'aborder les exigences de soumission pour la présentation et la localisation des informations relatives au procédé de fabrication (historique, description et maîtrise).

Les approches et les outils de développement du procédé

Les deux approches du développement pharmaceutique - « traditionnelle » et « améliorée » - ne sont pas incompatibles et susceptibles même de faire l'objet de combinaisons. Ce pragmatisme se retrouve en gestion du risque qualité, qui peut inclure des processus informels, ainsi qu'en matière de Knowledge Management pour lequel il est nécessaire de rechercher, au-delà de la connaissance, la compréhension du produit et du procédé.



Bernard ELISSONDO
co-fondateur et Directeur Scientifique d'AKTEHOM

Le concept Quality by Design

En adéquation avec les concepts QbD déjà formulés dans l'ICH Q8 (R2), la démarche est explicitée :

- Identification et évaluation des Attributs Qualité Critiques (CQAs) ;
- Classification et priorisation des CQAs par évaluation du risque qualité ;
- Identification et caractérisation des liaisons des attributs matières et des paramètres procédés avec les CQAs de la substance ;
- Elaboration d'une Control Strategy, fondée sur la compréhension du produit et du procédé associée à la gestion du risque qualité, pour assurer le maintien des CQAs dans les limites définies.

Cette approche doit permettre la justification des critères (valeurs cibles et limites d'acceptation) appliqués aux attributs matières et aux paramètres procédé ainsi que l'éventuelle proposition d'un Design Space.

La Control Strategy

Après un chapitre consacré à la sélection des matières premières et matières sources, visiblement introduit à des fins d'harmonisation entre les trois régions, le concept central de Control Strategy est abordé. Reprenant la définition figurant dans le guide ICH Q10, la Control Strategy est déclinée pour les deux approches de développement, traditionnelle et améliorée, ainsi que leur éventuelle



D'après Moheb M. Nasr - Pharmaceutical Quality for the 21st Century - 2010

combinaison. Dans tous les cas, la Control Strategy apparaît comme la clef de voûte supportant la synthèse de la compréhension du produit et du procédé acquise lors du développement, la soumission justifiée aux autorités réglementaires des moyens de maîtrise de la variabilité du produit et du procédé, ainsi que la mise en perspective des futurs lots commerciaux qui, selon l'approche choisie, pourront bénéficier d'une démarche d'amélioration continue tout au long de leur cycle de vie.

Les éléments constitutifs de la Control Strategy sont :

- la maîtrise des attributs matières : matières premières, matières sources, intermédiaires, réactifs...
- la maîtrise des étapes du procédé : nature et séquençage des opérations, ordre d'introduction des réactifs...
- les in-process controls, incluant les in-process tests et les paramètres procédé ;
- les contrôles libérateurs de la substance.

Fondé sur la compréhension du produit et du procédé et évalué par la gestion du risque qualité (QRM), chaque élément individuel de la Control Strategy doit faire l'objet d'une description détaillée. De plus, une vue synoptique doit être fournie de manière à expliquer comment les composants de la Control Strategy assurent la qualité de la substance active pharmaceutique.

La maîtrise du produit et du procédé, objet central de la validation du process

Etablie par la Control Strategy, cette maîtrise du produit et du procédé sera l'objet central de la validation du process, qui peut être

réalisée de manière traditionnelle ou sous forme de vérification continue. Elle permettra, dans le cadre de la soumission princeps, de proposer aux autorités les modalités de changement au cours du cycle de vie du produit, définissant ainsi le cadre de la flexibilité réglementaire d'exploitation.

Une partie importante du guide Q11 est consacrée au contenu et à la localisation des informations relatives au développement et à la mise en œuvre du procédé de fabrication et de ses contrôles associés dans le dossier de soumission au format CTD. Si la plupart des éléments relatifs au procédé de fabrication trouvent naturellement leur place (sections 3.2.S.2.2, 3.2.S.2.4, 3.2.S.2.6 et 3.2.S.3.1), l'éclatement des éléments de la Control Strategy paraît plus discutable, d'autant que la vision synoptique doit être décrite en 3.2.S.4.5, section analytique dédiée à la justification des spécifications (critères libérateurs).

La dernière partie du Q11 présente cinq exemples illustratifs. Si ces derniers permettent une meilleure compréhension des concepts, leur niveau trop élémentaire n'autorise pas une véritable extrapolation opérationnelle au regard de la complexité des cas réels. Ainsi l'exemple 5, qui illustre une présentation synoptique de la Control Strategy, apparaît plus comme un « fil d'Ariane » permettant à l'évaluateur d'identifier la localisation des informations, que comme la synthèse expliquant comment les composants de la Control Strategy assurent globalement la qualité de la substance active pharmaceutique...

Ces quelques discordances n'hypothèquent en rien le caractère majeur de ce guide, qui clarifie et harmonise les exigences réglementaires en matière de développement et de fabrication de substances actives pharmaceutiques, tout en renforçant le rôle central de la Control Strategy dans le nouveau paradigme pharmaceutique.