

Tests de libération en temps réel et libération paramétrique

1. Principe

- 1.1. Les médicaments doivent être conformes à leurs spécifications approuvées et au respect des bonnes pratiques de fabrication. Ils peuvent normalement être mis sur le marché en réalisant une série complète de tests sur les substances actives et/ou sur les produits finis tels que définis dans l'autorisation de mise sur le marché ou l'autorisation d'essais cliniques. Dans des circonstances spécifiques, lorsqu'elles sont autorisées, sur base de la connaissance du produit et de la compréhension du procédé, les informations collectées au cours du procédé de fabrication peuvent être utilisées à la place des tests sur le produit fini pour la libération des lots. Toutes les activités séparées requises pour cette forme de libération de lot doivent être intégrées au sein du système de qualité pharmaceutique.

2. Champ d'application

- 2.1. Ce document est destiné à décrire les exigences relatives à l'application des tests de libération en temps réel et de la libération paramétrique lorsque le contrôle des paramètres critiques et des attributs matériels pertinents sont autorisés comme une alternative aux contrôles de routine des substances actives et/ou des produits finis. Un objectif spécifique de cette ligne directrice est d'intégrer l'application des tests de libération en temps réel à toute étape du procédé de fabrication et à tout type de produits finis ou de substances actives, y compris leurs intermédiaires.

3. Test de libération en temps réel

- 3.1. Lors des tests de libération en temps réel, une combinaison de la surveillance en cours de fabrication et de contrôles peut fournir, lorsqu'elle est autorisée, un substitut aux tests sur le produit fini dans le cadre de la décision de libération de lots. L'interaction avec toutes les autorités réglementaires concernées avant et pendant le processus d'évaluation précédant l'approbation réglementaire est requise. Le niveau d'interaction dépend du niveau de complexité de la procédure de contrôle de tests de libération en temps réel appliqué sur site.
- 3.2. Lors de la conception de la stratégie de tests de libération en temps réel, les critères minimaux suivants doivent être établis et respectés :
 - i. La mesure et le contrôle en temps réel des attributs matériels et des paramètres du procédé pertinents en cours de fabrication doivent être des indicateurs précis des attributs du produit fini correspondant.
 - ii. La combinaison valide des attributs matériels et des contrôles du procédé pertinents pour remplacer les attributs du produit fini doit être établie sur base de preuves scientifiques fondées sur la connaissance du matériel, du produit et du procédé.
 - iii. Les mesures combinées du procédé (paramètres du procédé et attribut matériel) et toute autre donnée de test générée au cours du procédé de fabrication doivent fournir une base solide pour le test de libération en temps réel et la décision de libération du lot.
- 3.3. Une stratégie de tests de libération en temps réel doit être intégrée et contrôlée au sein du système de qualité pharmaceutique. Cela doit inclure ou faire référence au moins à l'information suivante :

- Une gestion du risque qualité, incluant un processus complet d'évaluation du risque, en accord avec les principes décrits dans l'EudraLex, Volume 4, Partie 1 Chapitre 1 et Partie II Chapitre 2,
 - Un programme de contrôle des changements,
 - Une stratégie de contrôle,
 - Un programme spécifique de formation du personnel ;
 - Une politique de qualification et de validation,
 - Un système de déviation/CAPA
 - Une procédure d'urgence en cas de défaillance d'une sonde du procédé/équipement.
 - Une revue périodique/programme d'évaluation afin de mesurer l'efficacité du plan de test de libération en temps réel pour l'assurance continue de la qualité du produit.
- 3.4. En accord avec les principes décrits dans l'EudraLex, Volume 4, Partie 1 Chapitre 1, Partie 2 Chapitre 13 et l'Annexe 15, le programme de gestion des changements est une partie importante de l'approche de tests de libération en temps réel. Tout changement qui peut potentiellement impacter la fabrication du produit et son contrôle ou le statut validé des installations, systèmes, équipements, méthodes analytiques ou des procédés doit être évalué par rapport aux risques de qualité du produit et à l'impact sur la reproductibilité du procédé de fabrication. Tout changement doit être justifié par la bonne application des principes de gestion du risque qualité et intégralement documenté. Après la mise en œuvre des changements, une évaluation doit être entreprise pour démontrer qu'il n'y a aucun impact imprévu ou délétère sur la qualité du produit.
- 3.5. Une stratégie de contrôle doit être conçue non seulement pour surveiller le procédé mais également pour maintenir un état de contrôle et garantir qu'un produit de qualité requise sera systématiquement fabriqué. La stratégie de contrôle doit décrire et justifier les contrôles en cours de fabrication, les attributs matériels et les paramètres du procédé sélectionné qui doivent être surveillés régulièrement et doivent être basés sur la compréhension du produit, de la formulation et du procédé. La stratégie de contrôle est dynamique et peut changer tout au long du cycle de vie du produit nécessitant le recours à une approche de gestion du risque qualité et à une gestion des connaissances. La stratégie de contrôle doit également décrire le plan d'échantillonnage et les critères d'acceptation/rejet.
- 3.6. Le personnel doit recevoir une formation spécifique sur la technologie, les principes et les procédures des tests de libération en temps réel. Les postes clés doivent démontrer une expérience, une connaissance et une compréhension adéquates du produit et des procédés. La réussite de la mise en œuvre du test de libération en temps réel requiert la contribution d'une équipe multidisciplinaire dotée d'une expérience pertinente dans des sujets spécifiques tels que l'ingénierie, l'analyse, la modélisation chimométrique ou les statistiques.
- 3.7. Les éléments importants de la stratégie de tests de libération en temps réel sont les politiques de validation et de qualification avec une référence particulière aux méthodes analytiques avancées. Une attention particulière doit être accordée à la qualification, à la validation et à la gestion des méthodes d'analyse *in-line* et *on-line* où la sonde d'échantillonnage est placée au sein l'équipement de fabrication.
- 3.8. Toute déviation ou toute défaillance du procédé doit faire l'objet d'une investigation approfondie et toute tendance défavorable indiquant un changement d'état de contrôle doit faire l'objet d'un suivi approprié.
- 3.9. L'apprentissage en continu par la collecte et l'analyse de données tout au long du cycle de vie d'un produit est important et doit faire partie du système de qualité pharmaceutique. Avec l'avancement technologique, certaines tendances des données, inhérentes à un procédé actuellement acceptable, peuvent être observées. Les fabricants doivent évaluer scientifiquement les données en concertation, le cas

échant, avec les autorités réglementaires, de manière à déterminer si de telles tendances indiquent des possibilités d'amélioration de la qualité et/ou de la cohérence.

- 3.10. Lorsqu'un test de libération en temps réel a été approuvé, cette approche doit être systématiquement utilisée pour la libération des lots. Si les résultats provenant de tests de libération en temps réel échouent ou tendent à échouer, une approche de tests de libération en temps réel ne peut pas être remplacée par un test sur le produit fini. Toute défaillance doit faire l'objet d'une investigation approfondie et être prise en compte dans la décision de libération du lot en fonction du résultat de ces investigations et doit être conforme au contenu de l'autorisation de mise sur le marché et aux exigences des BPF. Les tendances doivent être suivies de manière appropriée.
- 3.11. Les attributs (ex. uniformité de teneur) indirectement contrôlés par une approche de tests de libération en temps réel approuvée doivent figurer dans le certificat d'analyse des lots. La méthode approuvée pour l'essai sur le produit fini doit être mentionnée et les résultats doivent être indiqués comme suit : « conforme si testé » avec une note de bas de page : « contrôlé par un test de libération en temps réel approuvé ».

4. Libération paramétrique et stérilisation

- 4.1. Cette section fournit des indications sur la libération paramétrique définie comme la libération d'un lot stérilisé de manière terminale basée sur un examen des paramètres critiques du procédé plutôt que sur la nécessité de tester la stérilité du produit final.
- 4.2. Un test de stérilité sur le produit final est limité dans sa capacité à détecter la contamination car il n'utilise qu'un petit nombre d'échantillons par rapport à la taille globale du lot. De plus, les milieux de culture peuvent uniquement stimuler la croissance de certains microorganismes. Par conséquent, les tests de stérilité effectués sur les produits finis ne constituent qu'une opportunité de détecter les défaillances majeures du système d'assurance de la stérilité (ex. une défaillance qui entraîne la contamination d'un grand nombre d'unités de produit et/ou qui entraîne la contamination par des microorganismes spécifiques dont la croissance est soutenue par le milieu utilisé). En revanche, les données provenant des contrôles en cours de production (par exemple, la biocharge du produit avant stérilisation ou la surveillance de l'environnement) et la surveillance des paramètres de stérilisation relevant peuvent fournir des informations plus précises et plus pertinentes afin de supporter l'assurance de stérilité du produit.
- 4.3. La libération paramétrique ne peut être appliquée que sur les produits stérilisés dans leur récipient final, soit par chaleur humide, chaleur sèche ou rayonnement ionisant (libération dosimétrique) conformément aux exigences de la Pharmacopée Européenne.
- 4.4. Pour utiliser cette approche, le fabricant doit posséder un historique de bonne conformité aux BPF et avoir en place un programme d'assurance de stérilité robuste afin de démontrer un contrôle constant et une compréhension du procédé.
- 4.5. Le programme d'assurance de la stérilité doit être documenté et inclure au minimum l'identification et la surveillance des paramètres critiques du procédé, le développement et la validation du cycle de stérilisation, l'intégrité du contenant/de l'emballage, le contrôle de la biocharge, le programme de surveillance environnemental, le programme de maintenance et d'étalonnage, le programme de contrôle des changements, la formation du personnel et incorporer une approche de gestion du risque qualité.

- 4.6. La gestion des risques est une exigence essentielle pour la libération paramétrique et doit viser avant tout à mitiger les facteurs qui augmentent le risque d'échec de l'établissement et du maintien de la stérilité dans chaque unité de chaque lot. Si un nouveau produit ou procédé est envisagé pour la libération paramétrique, une évaluation des risques doit alors être effectuée pendant le développement du procédé y compris, le cas échéant, une évaluation des données de production des produits existants. Si on considère un produit ou un procédé existant, l'évaluation des risques doit inclure une évaluation de tout l'historique des données générées.
- 4.7. Le personnel impliqué dans le procédé de libération paramétrique doit avoir une expérience dans les domaines suivants : microbiologie, assurance de la stérilité, ingénierie, production et stérilisation. Les qualifications, l'expérience, les compétences et la formation de tout le personnel impliqué dans la libération paramétrique doivent être documentés.
- 4.8. Tout changement proposé susceptible d'avoir une incidence sur l'assurance de la stérilité doit être enregistré dans le système de contrôle des changements et revu par du personnel compétent, qualifié et expérimenté en assurance de la stérilité.
- 4.9. Un programme de surveillance de la biocharge du produit et de ses composants avant stérilisation doit être développé afin de supporter la libération paramétrique. La biocharge doit être déterminée pour chaque lot. Les emplacements d'échantillonnage des unités remplies avant stérilisation doivent être basés sur un scénario pire des cas et être représentatifs du lot. Tous les organismes trouvés lors de l'essai de biocharge doivent être identifiés afin de confirmer qu'ils ne forment pas de spores qui pourraient être plus résistants au procédé de stérilisation.
- 4.10. La biocharge du produit doit être minimisée par une conception appropriée de l'environnement de fabrication et du procédé :
- Une bonne conception des équipements et des installations permettant un nettoyage, une désinfection et un assainissement efficaces ;
 - La disponibilité de procédures détaillées et efficaces pour le nettoyage, la désinfection et l'assainissement ;
 - L'utilisation de filtres de rétention microbiens dans la mesure du possible ;
 - La disponibilité de pratiques et procédures opérationnelles qui favorisent l'hygiène du personnel et imposent un contrôle approprié des vêtements ;
 - Des spécifications microbiologiques appropriées pour les matières premières, intermédiaires et supports du procédé (ex. gaz).
- 4.11. Pour les produits aqueux ou microbiologiquement instables, le délai entre la dissolution des matières de départ, la filtration du produit et la stérilisation doit être défini afin de minimiser le développement de charge microbienne et l'augmentation des endotoxines (le cas échéant).

Procédé de stérilisation

- 4.12. La qualification et la validation sont des activités critiques afin de garantir que l'équipement de stérilisation respecte systématiquement les paramètres opérationnels du cycle et que les dispositifs de surveillance permettent de vérifier le procédé de stérilisation.
- 4.13. La requalification périodique de l'équipement et la revalidation des procédés doivent être planifiées et justifiées conformément aux exigences des Annexes 1 et 15.
- 4.14. La mesure appropriée des paramètres critiques du procédé pendant la stérilisation est une exigence essentielle dans un programme de libération paramétrique. Les normes utilisées pour les appareils de mesure doivent être spécifiées et l'étalonnage doit pouvoir être associé à des normes nationales et internationales.
- 4.15. Les paramètres critiques du procédé doivent être établis, définis et soumis à une réévaluation périodique. Les gammes de fonctionnement doivent être développées

en fonction du procédé de stérilisation, de la capacité du procédé, des limites de tolérance de l'étalonnage et de la criticité des paramètres.

- 4.16. La surveillance de routine du stérilisateur doit démontrer que les conditions validées nécessaires pour atteindre le procédé spécifié sont remplies à chaque cycle. Les processus critiques doivent faire l'objet d'une surveillance spécifique pendant la phase de stérilisation.
- 4.17. L'enregistrement de stérilisation doit inclure tous les paramètres critiques du procédé. Les enregistrements de stérilisation doivent être vérifiés par au moins deux systèmes indépendants afin de contrôler leur conformité aux spécifications. Ces systèmes peuvent comprendre deux personnes ou un système informatique validé plus une personne.
- 4.18. Lorsque la libération paramétrique a été approuvée par les autorités réglementaires, les décisions de libération ou de rejet d'un lot doivent être fondées sur les spécifications approuvées et sur la revue des données des contrôles critiques. Les contrôles de routine du stérilisateur, les changements, les déviations, les activités de maintenance non planifiées et planifiées doivent être enregistrés, évalués et approuvés avant la mise sur le marché des produits. La non-conformité à la spécification de la libération paramétrique ne peut pas être écartée par un produit fini ayant réussi le test de stérilité.

5. Glossaire

Stratégie de contrôle

Ensemble planifié de contrôles résultant des connaissances actuelles du produit et du procédé, et garantissant les performances du procédé et la qualité du produit. Ces vérifications peuvent inclure des paramètres et des caractéristiques associés à la substance pharmacologique et aux matières et composants du produit pharmacologique, aux conditions de fonctionnement des installations et des équipements, aux contrôles en cours de processus, aux spécifications du produit fini et aux méthodes associées et à la fréquence de surveillance et de contrôle.

Paramètre critique du procédé

Paramètre du procédé dont la variabilité a une incidence sur une caractéristique qualitative critique, et qui doit donc être surveillé ou contrôlé pour garantir que le procédé produit bien la qualité souhaitée (ICH Q8).

Attribut qualité critique du produit

Caractéristique ou propriété physique, chimique, biologique ou microbiologique qui devrait figurer dans une limite, une gamme ou une distribution approuvée pour garantir la qualité souhaitée du produit (ICH Q8).

Libération paramétrique

Une forme de test de libération en temps réel. La libération paramétrique pour les produits stérilisés de manière terminale est basée sur une revue de la documentation de la surveillance du procédé (par ex. la température, la pression, le temps pour la stérilisation terminale) plutôt que de tester un échantillon pour un attribut spécifique (ICH Q8). (Ainsi que le respect des exigences spécifiques des BPF relatives à la libération paramétrique qui fournit l'assurance désirée de la qualité du produit).

Test de libération en temps réel

La capacité à évaluer et à garantir la qualité du produit en cours de fabrication et/ou final en fonction des données du procédé, qui incluent généralement une combinaison valide d'attributs matériels mesurés et de contrôles du procédé.

État de surveillance

État au cours duquel l'ensemble des contrôles donne systématiquement la garantie que les performances du procédé et la qualité du produit sont acceptables (ICH Q10).