
Contraintes budgétaires et accroissement de l'efficacité du contrôle de qualité versus garantie de la qualité irréprochable des médicaments

Contexte :

- L'utilisation très fluctuante des médicaments fabriqués ainsi que les demandes urgentes de fabrication pour remplacer les produits du commerce subitement indisponibles impliquent des délais de plus en plus courts dans la planification des fabrications. Il devient alors de plus en plus difficile d'assurer l'approvisionnement rapide des patients ou l'instauration précoce de traitements avec des médicaments fabriqués.
- Outre le facteur temps, les secteurs de contrôle de qualité sont également soumis à des exigences croissantes pour garantir une qualité irréprochable des produits, tant physico-chimique que microbiologique, ceci non seulement le plus rapidement et avec le minimum d'investissements possible, mais également au meilleur coût.
- A cause de contraintes budgétaires croissantes, qui vont encore s'accroître suite à l'introduction des DRG, les pharmacies d'hôpitaux ont depuis longtemps déjà adopté une politique de remplacement systématique des produits fabriqués par des produits disponibles sur le commerce et ne se concentrent plus que sur les spécialités non disponibles sur le commerce ou les spécialités à dosages particuliers.
- Enfin, le regroupement de thérapies spécifiques dans les hôpitaux universitaires et les grands centres hospitaliers, phénomène accentué par l'introduction des DRG, requiert la mise à disposition de médicaments spécifiques.
Cependant, ces médicaments ne peuvent souvent pas être préparés en tant que récepture pour un patient particulier, mais doivent être fabriqués en très petits lots de défecture. Ceci a pour conséquence que, si les coûts liés à la production et à l'analyse, respectivement au contrôle de qualité, ne varient pas, le coût par lot augmente énormément, ce qui renforce encore les exigences en matière d'accroissement de l'efficacité et de réduction des coûts, y compris pour le contrôle de qualité.

But du GT Analytique de la GSASA :

Le GT Analytique de la GSASA s'est fixé pour but de pouvoir assurer une qualité irréprochable, tant physico-chimique que microbiologique, des produits fabriqués. Les tests et méthodes existants doivent donc être remis en question, dans le but de simplifier le processus permettant de garantir une qualité irréprochable des produits, de choisir des tests pertinents et robustes, de définir un standard commun pour toutes les pharmacies d'hôpital et, enfin, de diminuer autant que possible les coûts.

Dans ce but, le GT Analytique s'est préoccupé en premier lieu des tests microbiologiques, et plus particulièrement des **tests de stérilité**.

Le test de stérilité

Lors de la défecture de produits stériles, le facteur limitant influençant le délai de leur mise à disposition pour le patient est, outre la disponibilité ou l'obtention des principes actifs, également le test de stérilité, qui dure 14 jours.

En plus d'un temps d'attente assez long, ce test engendre également des coûts importants, décrits ci-dessus dans le paragraphe « contexte », pour un nombre toujours plus petit d'unités produites, majorant ainsi le coût par lot.

Aux yeux du GT Analytique, la valeur de preuve du test de stérilité n'est en rien comparable au temps nécessaire et aux coûts y relatifs. Cette problématique est synthétisée ci-dessous et, en conclusion, sont définies les exigences à remplir par les pharmacies hospitalières pour permettre une libération paramétrique des lots.

1. Assertions et faits concernant le test de stérilité

- En principe, dans la littérature spécialisée, la préférence est donnée à la libération paramétrique au détriment du test de stérilité.
- Pourtant, aucune entreprise pharmaceutique ne passe par la libération paramétrique des lots. Toutes les entreprises assurent leur production grâce au test de stérilité, quand bien même ce dernier n'offre pas une assurance absolue de la stérilité d'une charge.

Cette ambivalence est décrite dans les guidelines des PIC [1] suivantes :

- | | |
|-------|---|
| 6.1.2 | It is generally recognised that a sterility test only provides an opportunity to detect a major failure of the sterility assurance system which should be more reliably detected by other means. An alternative view is that the sterility test does provide the last chance to detect a failure and a decision to eliminate the test should not be taken without careful consideration. |
| 6.1.3 | Elimination of the routine sterility test may become acceptable with the application of technological advances and the commitment to maintain a rigorous quality system. This aspect of Parametric Release can take place if the data demonstrating correct processing of the batch provides sufficient assurance, on its own, that the process designed and validated to ensure the sterility of the product has been delivered and providing the following Principles have been respected ... |

Ainsi, la réalisation d'un test de stérilité sert moins de preuve de stérilité que de couverture légale [2]:

„If you go to court, there will be some clever judge picking up the European bible of pharmaceuticals (it is called the Pharmacopoeia!) and saying, «Did you do that test?» (...) you are allowed to do different things; you are allowed to follow your own procedures, as long as it is clear that if there is ever a dispute, then you have this golden standard called sterility test. And that is the position of the sterility test and that should be the scope of the sterility test. For once and for all, we should try to get rid of the idea that you prove sterility by sterility testing.”
--

2. Libération paramétrique

Les exigences pour une libération paramétrique sont cependant très élevées [3]. Puisque les pharmacies d'hôpital ayant un secteur de production doivent déjà consentir un investissement important pour les contrôles de qualité et l'assurance de qualité et puisque le test de stérilité ne s'avèrerait positif qu'en cas de charge microbienne importante du produit, la question se pose de savoir quelles exigences doivent être prescrites à une pharmacie hospitalière, ou même dans l'absolu, pour pouvoir remplacer le test de stérilité par une libération paramétrique. [4]

3. Proposition du GT Analytique pour la libération paramétrique

A) Conditions générales

- Limitation de la libération paramétrique au processus de stérilisation le plus courant (conditions standards : solutions aqueuses, $F_0 = 121^\circ\text{C}$).
- Evaluation des risques en ce qui concerne l'équipement, le personnel et le procédé de validation.

B) Conditions techniques

- L'autoclave doit être qualifié, y.c. pour les *worst case scenario* : grande/petite charge.
- L'autoclave doit être entretenu et requalifié régulièrement.

C) Conditions personnelles

- Le personnel est qualifié et formé en conséquence.

D) Monitoring

- Monitoring régulier de l'environnement avec limites d'alerte et d'action.

E) Conditions spécifiques à chaque charge

- Bioburden : pour chaque charge : mesure avant la filtration (bulk) et dans le dernier récipient rempli après la filtration.
- Monitoring de l'environnement dans la zone de remplissage (monitoring microbiologique et particulaire).
- Contrôles de la contamination du personnel.
- Bio-indicateurs pour chaque charge aux points critiques.
- Protocole d'autoclavage complet.
- Test des endotoxines.

F) Conditions légales

- La procédure pour chaque produit spécifique a été entérinée par les autorités compétentes (pharmacien cantonal et/ou Swissmedic).

Références

- [1] PIC: PI 012-3, Recommendation on „STERILITY TESTING” du 25.09.2007
- [2] Ing. J.A.A.M. van Asten, European Pharmacopea Meeting, Barcelona 1996
http://www.edqm.eu/medias/fichiers/19960205_Sterility_Tests.pdf;
- [3] PIC: PI 005-3, Recommendation on „GUIDANCE ON PARAMETRIC RELEASE” du 25.09.2007, p. 3 ff.
- [4] C. Hilker; “Evaluation: arguments supporting parametric release of sterile products”; Réunion du GT AG Analytique du 28.03.2011

Cette prise de position a été élaborée par le groupe de travail Analytique de la GSASA en vue de leur adoption par le comité de la GSASA le 23.01.2013.

Membres du groupe de travail: Markoulina Berger (Service de Pharmacie CHUV), Valia Humbert-Delaloye (Kantonsspital Sion), Christoph Hilker (Universitätsspital Basel), Vroni Huber (Inselspital Bern), Michael Kaiser (Kantonsspital Luzern), Peter Kleindienst (Kantonsspital Aarau), Radmila Moudry (Kantonsspital Graubünden)