



TRANSFORMATION NUMÉRIQUE DANS LES LABORATOIRES DE QA/QC

Le rôle d'une solution LIMS intégrée visant à garantir la sécurité, l'exactitude et l'intégrité des données.

Au cours des 15 dernières années, l'agence américaine de contrôle des produits alimentaire et des médicaments (Food and Drug Administration, FDA) et l'Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency, EMA) ont demandé à l'industrie pharmaceutique de réexaminer ses processus de mise au point et de fabrication, et d'élaborer une approche qualité par conception (Quality-by-Design, QbD) homogène et complète du cycle de vie du produit pharmaceutique. Incorporée dans le rapport de 2004 de la FDA intitulé "Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century - a risk-based approach", « cGMP des produits pharmaceutiques du 21e siècle - une approche basée sur le risque », l'approche QbD est un concept qui, selon les déclarations de l'EMA, « vise à garantir la qualité des médicaments en adoptant une méthodologie statistique, analytique et de gestion des risques dans la conception, la mise au point et la fabrication de médicaments ».

En effet, l'approche QbD est fondée sur les principes d'une compréhension approfondie des caractéristiques et des comportements des matériaux, des processus de mise au point et de fabrication, et de l'utilisation de cette compréhension pour intégrer les processus de qualité dans le cycle de vie complet du produit. En définitive, cela devrait donner lieu à des médicaments conformes, de qualité supérieure, sûrs, mis au point et fabriqués au moyen des processus qui réduisent les risques de défaillance à tous les niveaux.

En s'appuyant sur l'approche QbD et une douzaine d'années plus tard, notamment en 2016, la FDA a publié et sollicité

des commentaires sur son projet de directives intitulé « Intégrité des données et conformité aux directives des cGMP pour l'industrie », lequel a été rédigé au vu des observations de l'agence concernant le nombre croissant de violations des cGMP impliquant l'intégrité des données. Ce projet de directives visait à contribuer à clarifier le rôle de l'intégrité des données dans les bonnes pratiques de fabrication actuelles (current Good Manufacturing Practice, cGMP) eu égard aux médicaments, tel que stipulé dans le 21 du CFR, parties 210, 211 et 212. Comme mentionné dans son introduction, « les réglementations et directives des cGMP tiennent compte des stratégies flexibles et fondées sur les risques pour prévenir et détecter les préoccupations liées à l'intégrité des données. Les entreprises doivent mettre en œuvre des stratégies utiles et efficaces pour gérer leurs risques en matière d'intégrité des données en fonction de leur compréhension des processus et de leur gestion des connaissances des technologies et des modèles commerciaux ».

Une infrastructure numérique

Dans l'environnement de laboratoire d'aujourd'hui caractérisé par un débit et un volume de données élevés, les principes de QbD, d'exhaustivité et d'intégrité des données doivent appuyer les fonctions et les principes opérationnels de toute opération d'assurance qualité/contrôle qualité (Quality Assurance/Quality Control, QA/QC). Mettre en place une infrastructure informatique complète et intelligente pour alléger le travail. Cette infrastructure numérique axée sur les laboratoires sera

probablement fondée sur les capacités du système de gestion de l'information de laboratoire (Laboratory Information Management System, LIMS) à organiser la planification des tests, à gérer les échantillons et à automatiser les processus critiques. Le LIMS haut de gamme actuel permettra également d'obtenir et d'acheminer des données analytiques directement à partir des instruments de mesure et de tests, de fournir des analyses avancées pour contribuer à l'identification des tendances et de mettre en évidence les résultats non conformes et qui ne respectent pas les spécifications.

Certaines plates-formes logicielles permettent d'effectuer des opérations supplémentaires de gestion interne quotidienne, allant de la planification de l'étalonnage et de la maintenance de l'instrument à la liaison avec l'inventaire des réactifs et des consommables, en passant par la formation de l'opérateur et l'obtention des autorisations.

La réduction de la dépendance aux processus sur papier, aux journaux et aux rapports peut contribuer à améliorer la sécurité, l'exactitude et l'intégrité des données. Grâce à une solution LIMS offrant un support bidirectionnel pour les systèmes clés, les analystes n'ont pas besoin de transcrire les résultats d'un tableau de bord sur du papier ou de partir du support papier pour un autre support manuel. Cela permet de garantir l'intégrité des données et de réduire les erreurs, mais également d'éviter la redondance des données. Les solutions STARLIMS offrent un support bidirectionnel prêt à l'emploi pour les systèmes de données chromatographiques (Chromatographic Data Systems, CDS), tels qu'Empower et Chromeleon, ainsi que des plates-formes de planification des ressources d'entreprise (Enterprise Resource Planning, ERP) telles que SAP.

Automatisation des processus de QA/QC essentiels

STARLIMS peut être configuré pour fournir des points clés d'automatisation pour la majorité des processus essentiels de QA/QC de laboratoire. Le logiciel génère des calculs, des rapports, des flux de travail, des alertes et des rappels, et déclenche également de nouveaux essais. La planification de l'étalonnage, de l'environnement et de la stabilité des échantillons est également automatisée par STARLIMS, tandis que le logiciel peut être configuré pour émettre des demandes d'achat lorsque les stocks sont bas. En outre, STARLIMS prend en charge la sous-traitance des échantillons et fournit au laboratoire la visibilité nécessaire pour faciliter l'identification rapide des échantillons qui doivent être envoyés à des tiers, tout en permettant au personnel de suivre les échantillons afin de s'assurer que les tests sont effectués à temps. Il ne s'agit pas de gérer uniquement les activités internes. Les laboratoires de QA/

QC doivent s'assurer que tous les flux de travail analytiques externalisés sont gérés avec le même niveau de diligence qu'une opération interne. Certains aspects des tests de QC, à l'instar de la microbiologie, sont désormais fréquemment confiés à des laboratoires spécialisés. D'un point de vue réglementaire, le trafic de données bidirectionnel et homogène entrant et sortant du laboratoire de QA/QC permet d'éviter les étapes de saisie manuelle de données sujettes aux erreurs qui pourraient entraîner une annulation de tous les bons travaux offerts par les systèmes numériques connexes. Par conséquent, les partenaires contractuels doivent disposer du même niveau de gestion sécurisée des données et, idéalement, se connecter à un canal pour la saisie et le transfert de données numériques bidirectionnels et entièrement traçables.

Prise en charge de l'intégrité des données et de la QbD

STARLIMS garantit l'intégrité des données de bout en bout grâce à la traçabilité des processus associés et liés à l'échantillon ou au lot, combinée aux capacités de gestion sécurisées des échantillons, à la piste d'audit, aux signatures électroniques, à la chaîne de traçabilité et à l'intégration des instruments. Cela minimise collectivement les possibilités d'erreur humaine et de modifications non autorisées des données. En effet, toutes les données sont traçables, sécurisées et fiables.

La plateforme intelligente prend en charge le concept de QbD des premières étapes, de la mise au point jusqu'à la fabrication. Dans le cadre d'un QA/QC, par exemple, le personnel de laboratoire peut anticiper et garantir efficacement l'uniformité du produit en examinant les graphiques sur le contrôle des processus et sur les tendances générées dans STARLIMS, et ainsi identifier les variations ou anomalies susceptibles d'avoir un impact sur le processus de fabrication ou sur les tests.

Bien qu'il soit facile de se laisser submerger par les acronymes, le fait de relier un LIMS à un système de gestion des données scientifiques (Scientific Data Management System, SDMS) et à un registre de laboratoire électronique (Electronic Laboratory Notebook, ELN), qu'il soit acquis en tant qu'extension ou intégré dans le LIMS, réduira davantage la probabilité d'erreurs que peuvent introduire un transfert de données manuel, tout en garantissant que toutes les procédures opérationnelles standard (Standard Operating Procedures, SOP) sont respectées et suivies, étape par étape. L'ajout de capacités ELN pour l'enregistrement et la communication des expériences et des données signifie qu'en principe, tous les flux de travail et processus peuvent être organisés électroniquement en amont et enregistrés en aval.

Cela paraît simple, mais en réalité, de nombreuses solutions commerciales LIMS ont recours à des fournisseurs tiers pour offrir cette fonctionnalité supplémentaire, mais cruciale. En revanche, les offres STARLIMS comprennent une solution LIMS, ELN et SDMS entièrement intégrée. Éliminer le recours aux fournisseurs tiers signifie que la configuration ne nécessite pas un système d'interface ou d'intégration complexe et réduit le coût total de possession.



Figure 1 - Optimisation de la gestion, de l'accessibilité et de l'intégrité des données sur une plateforme unique.

Avantages d'une solution globale

En tant que solution complète, STARLIMS permet d'éviter les problèmes de responsabilité que cause inévitablement la collaboration avec plusieurs fournisseurs en ce qui concerne la prise en charge du système et la résolution des problèmes. La mise en œuvre d'une solution unique et globale réduit également le risque de dysfonctionnement d'un ou de plusieurs modules ou extensions, ce qui peut avoir un impact sur les efforts de validation et les calendriers du projet. Les avantages d'une solution entièrement intégrée sont multiples.

Un LIMS moderne produit des signatures électroniques et une piste d'audit sécurisée conformément au 21 du CFR, partie 11, planifie la validation, l'étalonnage et la maintenance des équipements, et vérifie que les utilisateurs individuels disposent des compétences et du niveau de formation nécessaires pour exécuter les procédures analytiques. Le fait d'associer cette fonctionnalité à une compréhension des échantillons, des matériaux et des processus, ainsi

qu'à des analyses prédictives et à la plateforme permet de repérer les tendances, de mettre en évidence les valeurs aberrantes et d'acheminer les résultats non conformes aux spécifications vers le personnel concerné pour évaluation et action, et/ou approbation avant la libération du lot.

Adopter une approche globale et une infrastructure LIMS idéale, que ce soit sur site ou dans le cloud, devrait se faire de manière intuitive, conviviale et configurée selon les règles de conduite du laboratoire. Le système doit offrir aux techniciens de laboratoire agréés, aux responsables de laboratoire et aux cadres commerciaux un accès facile aux données clés de prise de décisions scientifiques et commerciales, en temps réel et en format assimilable. Plus les données sont complètes, plus il sera possible d'obtenir les informations utiles pour orienter les étapes suivantes, mettre en œuvre les changements commerciaux et maintenir les opérations de laboratoire aux niveaux d'efficacité les plus élevés.

L'effet ALCOA

Chaque aspect de l'exploitation, de l'acquisition, de la manipulation et de la gestion des données des laboratoires de QA/QC est susceptible de faire l'objet d'un contrôle réglementaire, et il est donc crucial que le laboratoire respecte les principes fondamentaux de l'intégrité des données, c'est-à-dire des données complètes, cohérentes et exactes, tel qu'énoncé par la FDA dans le projet de directives relatif à l'intégrité des données de 2016. En réalité, toutes les données doivent être « attribuables, lisibles, enregistrées de manière contemporaine, originales ou authentiques et précises » (Attributable, Legible, Contemporaneous, Original, Accurate, ALCOA) ; il s'agit là du mantra du laboratoire afin de garantir la conformité des données, qu'elles soient gérées par voie électronique ou sur support papier.



Bien que toutes les données créées ou acquises puissent être soumises à une inspection réglementaire, le respect des

principes ALCOA, quelle que soit la source de données, la destination ou le format, est plus facilement assuré lorsque les données sont obtenues sous format électronique. Néanmoins, comme l'ont exposé le Bureau de la conformité du Bureau de la qualité de la fabrication et le Bureau de la politique de qualité pharmaceutique du bureau de la qualité pharmaceutique en 2017 lors de la réunion annuelle de la Société d'assurance qualité, « les systèmes d'enregistrement de données sur support papier et électronique sont soumis aux mêmes exigences ».

Intégration et le « Quoi, où et comment » des Big Data

L'intégration directe d'une plateforme LIMS à des instruments d'analyse ou de mesure est une évidence, pour que les données puissent être saisies à la source, au moment où elles ont été générées. L'intégration d'instruments signifie que l'époque du couper-coller d'imprimés d'équilibre ou de l'impression de centaines de pages de séries chromatographiques est révolue. Configurez une sécurité parallèle adéquate dans la plateforme et les résultats seront verrouillés à la source afin que les données ne puissent pas être modifiées, supprimées ou ajoutées sans raisonnement et résultats autorisés. STARLIMS est conçu pour faciliter l'intégration avec des instruments dotés de connexions RS232 et TCP/IP. Les données provenant d'instruments autonomes connectés à un ordinateur peuvent également être saisies via le SDMS STARLIMS, à condition que la sortie soit lisible à l'œil nu, par exemple, aux formats, tels que PDF ou Word.

Les Big Data ont exercé une pression sur l'archivage et le stockage des données. La capacité d'un SDMS ne pose pas problème, mais c'est le « quoi », le « où » et le « comment » stocker et récupérer les données qui rendent la configuration des silos et le formatage des données stockées problématiques. Un SDMS doit rendre automatique une recherche intuitive et un accès facile, contribuer à l'accès direct aux informations contextuelles et à toutes les métadonnées, y compris les informations pertinentes sur l'équipement utilisé, l'analyste qui a effectué le test, ainsi que les réactifs et les instruments utilisés. D'un point de vue réglementaire, et particulièrement dans les environnements de QC, les relations entre les données et les métadonnées doivent également offrir une garantie basique de sécurité et de traçabilité. Il est pratiquement impossible d'atteindre le niveau requis de sécurité, d'exhaustivité et d'intégrité inhérente des données en utilisant le support papier et des stylos.

Les laboratoires de QA/QC doivent être en mesure de vérifier, lors de l'audit, la manière dont ils ont obtenu leurs données, et d'associer toutes les métadonnées aux

résultats clés. L'utilisation d'un système manuel, l'accès aux journaux, aux flux de travail, aux SOP, aux résultats de mesure, depuis les poids jusqu'au Ph, aux enregistrements sur le personnel et aux instruments, constituent une tâche qui prend énormément de temps. Supposons que vous utilisez des dossiers sur papier et que vous devez recueillir toutes les données qui se rapportent à l'analyse d'un lot pendant une enquête ou un audit. Cette tâche consistera à rassembler tous les registres de laboratoire dans lesquels des échantillons et des préparations standard ont été consignés, à trouver les registres contenant les informations sur les instruments et à trouver tous les formulaires dans lesquels les étalonnages d'instruments et d'autres données clés ont été enregistrés.

Accès facile et surveillance en temps réel

Les solutions électroniques peuvent extraire toutes les informations pertinentes liées à un résultat en quelques clics seulement. STARLIMS offre au personnel de laboratoire une visibilité complète de tous les processus liés aux tests de votre échantillon ou de votre lot dans un seul emplacement centralisé, des informations sur l'analyste qui a effectué la tâche aux données sur l'instrument et ses antécédents d'étalonnage et de maintenance, ainsi que sur les spécifications des matières premières utilisées pour créer le produit final et l'approbation des résultats. En regroupant toutes ces informations sur une plateforme unique, les systèmes électroniques offrent la possibilité d'appliquer des analyses basées sur la tendance, d'identifier les résultats non conformes aux spécifications et leurs causes. Fondamentalement, les résultats et les tendances peuvent être surveillés et vérifiés en temps réel, plutôt que rétrospectivement, ce qui permet d'anticiper les problèmes liés aux flux de travail, aux SOP et aux échecs de tests.

Les erreurs sont presque inévitables lorsque les données doivent être saisies manuellement. Selon une étude publiée dans le numéro spécial du Journal of End User Computing sur la mise à l'échelle du développement de l'utilisateur final, « 20 à 40 % des tableurs contiennent des erreurs »¹. La plupart des erreurs sont involontaires et accidentelles, mais il existe des cas où les inspections ont donné lieu à des lettres d'avertissement ou même aux fermetures des usines à la lumière des preuves d'une mauvaise manipulation intentionnelle des données. Cette mauvaise manipulation peut consister en la manipulation des données ou en remplacement des résultats, en contournement des résultats non conformes aux spécifications, en la destruction des enregistrements, en non-enregistrement des activités au moment où elles ont été effectuées ou en la suppression des données brutes.

Autorisation et supervision du Big Brother

Les identifiants partagés et les étapes d'autorisation d'accès non conformes sont d'autres domaines de préoccupation réglementaire, au même titre que la pratique consistant à vérifier la conformité, c'est-à-dire principalement à ré-analyser les échantillons de lots après une défaillance ou des résultats atypiques/non conformes aux spécifications jusqu'à l'obtention de résultats acceptables. La mise en œuvre d'une infrastructure informatique sécurisée ayant les fonctions de conformité nécessaires rendra pratiquement impossible la manipulation des résultats sans autorisation ni validation requises.

Un système automatisé permettra de garder un œil vigilant sur les activités de tout un chacun dans le laboratoire de manière similaire. Traditionnellement, lorsque l'équipement utilisé pour effectuer un test n'a pas été étalonné, le responsable ou le technicien doit revenir en arrière et justifier ou invalider les données générées, ou effectuer des tests supplémentaires pour confirmer que la performance de l'équipement correspondait aux paramètres acceptables. Dans la pratique, cela peut nécessiter un nouveau test complet du lot, ce qui entraînerait des retards significatifs dans la libération du lot et augmenterait les coûts physiques associés à l'utilisation des réactifs, des consommables et à la collecte des échantillons.

STARLIMS ne permettra pas aux techniciens ou aux analystes d'exécuter des tâches pour lesquelles ils ne sont pas qualifiés ou formés, ni d'attribuer des échantillons à tester sur des instruments qui n'ont pas été calibrés ou qui sont destinés à une maintenance programmée. Les méthodes de test sont définies dans le système et les exigences de certification sont établies pour ces méthodes ou procédures. Le système prend intelligemment en charge la prévention des erreurs qui peuvent coûter cher et conduire à de longues enquêtes.

Devenir plus proactif

L'utilisation de STARLIMS permet aux responsables de laboratoire d'être proactifs, plutôt que réactifs et de concentrer leur temps sur les tâches à valeur ajoutée, tout en minimisant ou en évitant complètement la dépendance aux processus et systèmes manuels et sur papier. Les analyses avancées offertes par STARLIMS permettent aux responsables de superviser le bon fonctionnement de leur laboratoire et d'explorer les données opérationnelles afin d'obtenir des informations plus approfondies, les tendances ponctuelles et d'identifier la cause profonde des tendances négatives, ce qui facilite l'évaluation des impacts et permet de prendre des décisions plus rapidement.

Exploiter une plateforme informatique pour gérer le personnel, l'équipement, les réactifs et les consommables peut améliorer considérablement la gestion des ressources et optimiser l'utilisation des systèmes existants et des ressources de laboratoire. L'actif le plus précieux de tout laboratoire est son personnel, des techniciens aux cadres en passant par les responsables. Permettre aux personnes de s'occuper de leurs rôles principaux, plutôt que de passer du temps à saisir, manipuler et gérer manuellement les données pour garantir la conformité, permet davantage de maximiser l'efficacité et de tirer le meilleur parti de l'expertise humaine.

Référence :

"What We Know About Spreadsheet Errors", Raymond R. Panko, University of Hawai'i, College of Business Administration. <http://panko.shidler.hawaii.edu/SSR/My papers/whatknow.htm>

starlims.com

STARLIMS FRANCE

Tel: +33 1 61 37 02 00

11 rue Jacques Cartier | Z.A de Villaroy | 78280 Guyancourt – France

ALLEMAGNE

Tel: +49 2302 915 244

AMÉRIQUE LATINE

Tel: +1 954 964 8663

ASIE PACIFIQUE

Tel: +852 2793 0699

AUSTRALIE

Tel: +61 3 9670 0678

CANADA

Tel: +1 888 455 5467

ESPAGNE

Tel: +34 91 902 50 69

ÉTATS-UNIS

Tel: +1 954 964 8663

PAYS-BAS

Tel: +31 72 511 8100

ROYAUME-UNI

Tel: +44 161 711 0340