



HAL
open science

Activités de qualification et de validation dans l'industrie pharmaceutique : exemple de mise en œuvre; validation d'un procédé de fabrication d'un anticorps monoclonal

Amandine Berland

► To cite this version:

Amandine Berland. Activités de qualification et de validation dans l'industrie pharmaceutique : exemple de mise en œuvre; validation d'un procédé de fabrication d'un anticorps monoclonal. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02892720

HAL Id: dumas-02892720

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02892720>

Submitted on 6 May 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
Sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée par

Amandine Berland

**Activités de
qualification et de
validation dans
l'industrie
pharmaceutique.
Exemple de mise en
œuvre ; validation
d'un procédé de
fabrication d'un
anticorps monoclonal**

**Thèse soutenue à Rennes
le 07/10/2019**

devant le jury composé de :

Pascal LE CORRE

PU-PH, faculté Rennes 1, *Président de thèse*

Elodie GUIDAT

Responsable AQ Validation, Sanofi,
Directrice de thèse

Arnaud BRUYERE

Pharmacien, maître de conférences, faculté Rennes 1,
Examineur

Quentin MORJON

Expert AQ Qualification/Validation, Merck,
Examineur

Pierre-Nicolas BOIVIN

Pharmacien hospitalier, CHU Rennes, *Examineur*



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
Sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée par

Amandine Berland

**Activités de qualification et de validation dans
l'industrie pharmaceutique.
Exemple de mise en œuvre ; validation d'un
procédé de fabrication d'un anticorps
monoclonal**

**Thèse soutenue à Rennes,
le 07/10/2019**

devant le jury composé de :

Pascal LE CORRE

PU-PH, faculté Rennes 1, *Président de thèse*

Elodie GUIDAT

Responsable AQ Validation, Sanofi,
Directrice de thèse

Arnaud BRUYERE

Pharmacien, maître de conférences, faculté Rennes 1,
Examineur

Quentin MORJON

Expert AQ Qualification/Validation, Merck,
Examineur

Pierre-Nicolas BOIVIN

Pharmacien hospitalier, CHU Rennes, *Examineur*

Liste des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques – Rennes 1
--

PROFESSEURS

BOUSTIE Joël
 BURGOT Gwenola
 DONNIO Pierre Yves
 FAILI Ahmad
 FARDEL Olivier
 FELDEN Brice
 GAMBAROTA Giulio
 GOUGEON Anne
 LAGENTE Vincent
 LE CORRE Pascal
 LORANT (BOICHOT) Elisabeth
 MOREL Isabelle
 SERGENT Odile
 SPARFEL-BERLIVET Lydie
 TOMASI Sophie
 URIAC Philippe
 VAN DE WEGHE Pierre
 VERNHET Laurent

PROFESSEURS ASSOCIES

BUREAU Loïc
 DAVOUST Noëlle

PROFESSEURS EMERITES

CILLIARD Josiane
 GUILLOUZO André
 ATER
 HATAHET Taher
 SMIDA Imen
 COUM Amandine

MAÎTRES DE CONFERENCES

ABASQ-PAOFAI Marie-Laurence
 ANINAT Caroline
 AUGAGNEUR Yoann
 BEGRICHE Karima
 BOUSARGHIN Latifa
 BRANDHONNEUR Nolwenn
 BRUYERE Arnaud
 BUNETEL Laurence
 CHOLLET-KRUGLER Marylène
 COLLIN Xavier
 CORBEL Jean-Charles
 DAVID Michèle
 DELALANDE Olivier
 DELMAIL David
 DION Sarah
 DOLLO Gilles
 GICQUEL Thomas
 GILOT David
 GOUAULT Nicolas
 HITTI Eric
 JEAN Mickaël
 JOANNES Audrey
 LECUREUR Valérie
 LE FERREC Eric
 LE PABIC Hélène
 LEGOUIN-GARGADENNEC Béatrice
 LOHEZIC-LE-DEVEHAT Françoise
 MARTIN-CHOULY Corinne
 MINET Jacques
 NOURY Fanny
 PINEL-MARIE Marie-Laure
 PODECHARD Normand
 POTIN Sophie
 RENAULT Jacques
 ROUILLON Astrid

Remerciements

Un grand merci à Elodie GUIDAT, ma Directrice de thèse et Responsable Assurance Qualité Validation à Sanofi. Merci pour son soutien, ses relectures et ses nombreux conseils. Une professionnelle passionnée à qui rien n'échappe et restera une référence pour moi.

Merci à l'ensemble des professeurs que j'ai pu rencontrer sur mon parcours universitaire. Je remercie les professeurs de l'Université de Bretagne Occidentale à Brest, de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques à Rennes et de la Faculté de Pharmacie de Chatenay Malabry pour les cours dispensés. J'adresse tout particulièrement mes remerciements à Monsieur Pascal LE CORRE, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier d'avoir accepté de présider cette thèse. Mes remerciements vont également à Monsieur Arnaud BRUYERE, Maître de Conférences en biopharmacie et à Monsieur Pierre-Nicolas BOIVIN, Pharmacien hospitalier au CHU de Rennes pour leur participation en tant qu'examineurs.

Je souhaite exprimer ma gratitude à mes collègues de l'équipe Assurance Qualité Qualification / Validation de Merck à Martillac pour leur soutien, leur disponibilité et les bons moments passés et à venir. Je remercie Quentin MORJON, Expert Qualification / Validation à Merck. Il est mon voisin de bureau, mon binôme et mon formateur de tous les jours. Merci pour ses relectures, sa disponibilité et ses recommandations qui ont fortement inspirées cette thèse.

Merci aux industries qui m'ont reçues en stage. Merci à l'équipe Assurance Qualité de Panpharma à Luitré, à l'équipe Assurance Qualité Qualification de CellforCure à Les Ulis et à l'équipe Assurance Qualité Validation de Sanofi à Vitry-sur-Seine, de m'avoir accueilli.

Je souhaite remercier ma famille, mes frères et sœurs qui m'ont suivi tout au long de ce parcours. Et pour finir par le début, comme je le fais trop souvent, mes premiers remerciements vont à ma grande sœur, Emilie. Pour son soutien inconditionnel du début à la fin de mes études et pour ses nombreuses et indispensables relectures, merci.

Serment de Galien

« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples.

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque. »

Table des matières

Remerciements	4
Serment de Galien	5
Liste des tableaux	8
Liste des figures	8
Liste des annexes.....	9
Liste des abréviations	9
Liste des définitions	11
Introduction	14
I. Maîtrise des aspects critiques des opérations par la qualification et la validation.....	19
A. Culture qualité et compétences humaines (Main d'œuvre).....	20
B. Contrôle des matières et qualification des fournisseurs et sous-traitants (Matière).....	23
C. Qualification des locaux et des utilités (Milieu).....	25
D. Qualification des équipements de fabrication, de contrôle et de laboratoire analytique (Machines).....	29
E. Maîtrise des méthodes de fabrication et de contrôle (Méthodes et Mesures)	32
F. Planification, changements et preuves documentées des activités de qualification et de validation (Management).....	36
II. Validation des procédés.....	40
A. Validation du nettoyage	41
1. Stratégie de validation du nettoyage	41
2. Points de prélèvement et échantillonnage de la validation du nettoyage.....	43
3. Critères d'acceptation de la validation du nettoyage	45
4. Validation des temps de stockage des équipements.....	47
5. <i>Monitoring</i> du procédé de nettoyage	48
B. Validation du procédé de fabrication.....	48
1. Conception et caractérisation du procédé de fabrication	50
2. Qualification de Performance du procédé de fabrication	54
3. Vérification continue du procédé et cartes de contrôle.....	56
C. Validation du conditionnement.....	58
D. Vérification du transport.....	59
III. Exemple de mise en œuvre ; présentation des principales étapes de validation d'un procédé de fabrication d'un anticorps monoclonal	61
A. Conception et caractérisation du procédé (étape 1 de la validation du procédé de fabrication)	63
1. Gestion du risque dès la conception du procédé de fabrication.....	63
2. Qualification de la petite échelle et étude de caractérisation.....	68

3.	Stratégie de contrôle du procédé de fabrication.....	72
B.	Qualification de performance du procédé de fabrication (étape 2 de la validation du procédé de fabrication ou PPQ).....	76
1.	Organisation et prérequis pour l'exercice de PPQ.....	76
2.	Etudes complémentaires au PPQ réalisées à échelle commerciale.....	79
C.	Vérification continue du procédé de fabrication (étape 3 de la validation du procédé de fabrication ou CPV).....	81
1.	Organisation et prérequis pour la réalisation du CPV.....	82
2.	Analyse des données de CPV	83
D.	Preuves documentées de l'exercice de validation du procédé de fabrication	86
1.	Documentation associée à la validation d'un procédé de fabrication.....	86
2.	Nécessaires preuves documentées de la validation du procédé de fabrication.....	87
	Conclusion.....	88
	Références bibliographiques	90
	Annexes.....	94

Liste des tableaux

Tableau 1 : Approche générale de qualification des locaux et exemples de vérifications	26
Tableau 2 : Approche générale de qualification des gaz et exemples de vérifications	27
Tableau 3 : Approche générale de qualification des eaux et exemples de vérifications	28
Tableau 4 : Approche générale de qualification des équipements et exemples de vérifications	30
Tableau 5 : Approche générale de qualification des systèmes informatisés et exemple de vérifications	32
Tableau 6 : Caractéristiques à évaluer en fonction du type de test analytique utilisé	34
Tableau 7 : Approche générale de validation des méthodes analytiques et exemples de vérifications	35
Tableau 8 : Livrables de l'étape 1 de la validation du procédé de fabrication	53
Tableau 9 : Informations relatives au QTPP de l'anticorps monoclonal X	63
Tableau 10 : Extrait de résultats suite à une analyse de risque de CQA	64
Tableau 11 : Extrait de résultats suite à une analyse de risque de CPP/KPP	66
Tableau 12 : Etudes de validation et échelles correspondantes	69
Tableau 13 : Exemples d'adaptations réalisées entre petite échelle et échelle finale	70
Tableau 14 : Extrait d'un plan d'échantillonnage	78
Tableau 15 : Exemple de classification des procédés selon la distribution des données	85

Liste des figures

Figure 1 : Présentation des causes potentielles de variabilité de la qualité du médicament selon le diagramme d'Ishikawa	19
Figure 2 : Exemple d'un programme de formation du personnel	22
Figure 3 : Exemple d'un programme de maîtrise des matières et des fournisseurs / sous-traitants associés	23
Figure 4 : Modèle en V appliqué à un exercice de qualification	36
Figure 5 : Cycle de vie d'un procédé : attendus et interactions des étapes 1, 2 et 3	49
Figure 6 : Terminologie de la validation des procédés de fabrication selon les référentiels	49
Figure 7 : Lien entre les cycles de vie du couple produit / procédé	57
Figure 8 : Approche générale d'une validation de transport	60
Figure 9 : Informations relatives au procédé de fabrication de l'anticorps monoclonal X	62
Figure 10 : Démarche d'identification des CQA de l'anticorps monoclonal	64
Figure 11 : AMDEC appliquée à la détermination des CQA	65
Figure 12 : Entrées (CPP/KPP) et sorties (CQA/PPA) de procédé	66
Figure 13 : AMDEC appliquée à la détermination des CPP	67
Figure 14 : Représentation des NOR et des PAR	70
Figure 15 : Evaluation des pCPP et détermination des PAR	71
Figure 16 : Récapitulatif de la détermination des CPP, NOR et PAR selon les analyses de risque et l'étude de caractérisation	72
Figure 17 : Stratégie de contrôle du procédé de fabrication	75
Figure 18 : Stratégie de contrôle et vérification continue du procédé de fabrication	81
Figure 19 : Vérification continue du procédé de fabrication et maintien de la qualité du produit	82

Liste des annexes

Annexe 1 : Requis des BPF et composants entrant dans le procédé de fabrication d'un médicament	95
Annexe 2 : Illustration de ce que couvre le Plan Directeur de Validation (PDV).....	96
Annexe 3 : Validation du procédé de fabrication au travers du cycle de vie du produit.....	97
Annexe 4 : Les études de stabilités	98
Annexe 5 : Les transferts de technologie	99
Annexe 6 : Exemple d'un résumé des requis de validation pour chaque étape de la validation du procédé de fabrication	100

Liste des abréviations

ADE	Acceptable Daily Exposure (dose journalière d'exposition acceptable)
ADI	Acceptable Daily Intake (dose journalière administrée acceptable)
AMDEC	Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AQ	Assurance Qualité
BPD	Bonnes Pratiques de Distribution
CCU	Cahier des Charges Utilisateur
Ch	Chapitre
CHO	Chinese Hamster Ovary (cellule ovarienne d'hamsters Chinois)
CIP	Clean In Place (nettoyage en place)
CMA	Critical Material Attribute (attribut critique de matière)
COT	Carbone Organique Total
CPP	Critical Process Parameter (paramètre critique de procédé)
CQA	Critical Quality Attribute (attribut qualité critique)
CTA	Centrale de Traitement d'Air
DL50	Dose Létale 50
DO	Densité Optique
EHS	Environnement, Hygiène et Sécurité
EMA	European Medicines Agency (agence européenne du médicament)
EMT	Erreur Maximale Tolérée
EPU	Eau Purifiée
ex	Exemple
FAT	Factory Acceptance Test (test d'acceptation en usine)
FDA	Food and Drug Administration
HVAC	Heating, Ventilation and Air conditioning (chauffage, ventilation et climatisation)
ICH	International Council for Harmonisation
KMA	Key Material Attribute (attribut matière clé)
KPP	Key Process Parameter (paramètre clé du procédé)
LAS	Limite Acceptable par unité de Surface
LIVCA	Limit of In Vitro Cell Age (limite d'âge de la banque cellulaire)
LOD	Limit Of Detection (limite de détection)
LOQ	Limit Of Quantification (limite de quantification)
MACO	Maximum Carry Over Allowable (limites maximales résiduelles)

MFT	Media Fill Test (test de remplissage aseptique)
NA	Non Applicable
NEP	Nettoyage En Place
NOR	Normal Operating Range (plage normale d'utilisation)
P&ID	Piping and Instrumentation Diagram (schéma de tuyauterie et instrumentation)
PAI	Pre-Approval Inspection (inspection pré-approbation)
PAR	Proven Acceptable Range (plage d'acceptation)
pCPP	potential Critical Process Parameter (potentiel paramètre critique du procédé)
PDE	Permitted Daily Exposure (dose journalière permise)
PDV	Plan Directeur de Validation
PLI	Pre-License Inspection (inspection pré-licence)
PPA	Process Performance Attribute (attribut de performance du procédé)
PPQ	Process Performance Qualification (qualification de performance du procédé)
PQA	Product Quality Attribute (Attribut Qualité du Produit)
QbD	Quality by Design (qualité par la conception)
QC	Qualification de Conception
QI	Qualification d'Installation
QO	Qualification Opérationnelle
QP	Qualification de Performance
qPCR	quantitative Polymerase Chain Reaction (PCR en temps réel)
QTPP	Quality Target Product Profile (profil qualité attendu du produit)
SAP	Systems, Applications and Products for data processing (prologiciel de gestion intégrée)
SAT	Site Acceptance Test (test d'acceptation sur site)
SIP	Sanitization In Place (sanitisation en place)
TAU	Test d'Acceptation en Usine
TAS	Test d'acceptation sur Site
TRA	Test de Remplissage Aseptique
URS	User Requirement Specification (spécification du besoin utilisateur)
USA	United States of America (Etats-Unis d'Amérique)
ZAC	Zone à Atmosphère Contrôlée

Liste des définitions

Analyse de risques :

Selon les BPF, il s'agit de l'appréciation du risque associé aux dangers identifiés. C'est-à-dire l'utilisation d'un processus systématique d'organisation des informations afin d'étayer les décisions dans le cadre d'une gestion du risque. Dans le cadre de cette thèse, la mise en place d'une analyse de risque permet, par exemple, d'évaluer l'effort de qualification / validation. Une analyse de risque prend en compte la notion de risque par la sévérité, la probabilité et la détectabilité d'apparition de l'impact et les mesures en place pour le diminuer ce dernier.

Attribut clé :

Attribut dont la variabilité a un impact sur un attribut de performance du procédé.

Attribut de performance :

Variable de sortie ou résultat qui ne peut pas être directement contrôlé mais qui est un indicateur du bon déroulement du procédé.

Attribut qualité du produit :

Un attribut qualité est une caractéristique ou propriété physique, chimique, biologique ou microbiologique permettant d'assurer la qualité, l'innocuité et l'efficacité du produit fini vis-à-vis du patient. (ICH Q8)

Attribut qualité critique :

Un attribut qualité critique est une propriété ou caractéristique physique, chimique, biologique ou microbiologique devant être dans une limite, un intervalle ou une distribution appropriée pour assurer la qualité attendue du produit. Un attribut qualité est considéré comme critique s'il est lié à la sécurité et/ou à l'efficacité du produit. (ICH Q8)

Cycle de vie :

Ensemble des phases de la vie d'un produit, d'un équipement ou d'une installation, à compter de son tout premier développement ou sa toute première utilisation jusqu'à la cessation de son utilisation.

Evaluation des risques :

Outil qualité qui a pour but d'évaluer tous les risques susceptibles d'avoir un impact sur la pertinence et la fiabilité des méthodes et procédures, donc sur la qualité du produit.

Fabrication :

Comprend toutes les opérations de réception des matières premières, de production, d'emballage, de reconditionnement, d'étiquetage, de ré-étiquetage, de Contrôle Qualité, de libération, de stockage et de distribution des ingrédients pharmaceutiques actifs ainsi que des contrôles associés.

Paramètre clé du procédé :

Paramètre procédé qui doit être soigneusement contrôlé dans une étroite gamme d'exploitation et qui est essentiel pour la performance du procédé. Un paramètre procédé clé n'impacte pas les attributs qualité critiques du produit. Si la gamme acceptable est dépassée, cela peut affecter le procédé (ex. : rendement, durée...) mais pas la qualité du produit.

Paramètre critique de procédé :

Il s'agit d'un paramètre de procédé dont la variabilité a un impact sur un attribut qualité critique. Il est à suivre et contrôler afin d'assurer que le procédé donne un produit de qualité requise. (ICH Q8)

Procédé :

Ensemble d'activités et de fonctions ayant une interaction entre elles et utilisant une variété d'actions et équipements définis afin de produire un résultat prédéterminé.

Qualification :

Action de prouver et de documenter qu'un système est installé convenablement, qu'il travaille correctement et qu'il conduit réellement aux résultats attendus. La qualification fait partie de la validation mais les étapes de qualification à elles seules ne constituent pas une validation de procédé ou de méthode. Selon les BPF il s'agit d'une vérification documentée attestant que les installations, les systèmes et les équipements, tels qu'ils sont installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant mais également qu'ils fonctionnent de manière reproductible dans les gammes de fonctionnement escomptées.

Qualification de performance du procédé :

Processus qui permet d'établir la preuve documentée qu'un processus est efficace et reproductible.

Qualité :

Aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à un produit, un système ou un processus à satisfaire des exigences. (ICH Q9)

Qualité par la conception :

Approche systématique basée sur des objectifs prédéfinis et qui insiste sur la connaissance du produit et du procédé. Elle implique un contrôle du procédé fondé sur des données scientifiques éprouvées et une gestion solide des risques liés à la qualité. (BPF – annexe 15)

Réglementaire :

Les Bonnes Pratiques de Fabrication correspondent à la réglementation des activités pratiquées dans le cadre des industries pharmaceutiques.

Système :

Équipement ou ensemble d'équipements conçu et assemblé pour accomplir un objectif commun.

Système informatisé :

Ensemble composé d'un système informatique (matériel et logiciel) et d'une fonction ou groupe de fonctions contrôlées.

Système Qualité Pharmaceutique :

Système formalisé qui documente les processus, les activités et les responsabilités pour la réalisation de politiques et d'objectifs Qualité. Ce système aide à coordonner et à diriger les activités d'une organisation afin de répondre aux requis réglementaires et améliorer son efficacité de manière continue.

Validation :

Programme documenté qui apporte avec un haut niveau d'assurance qu'un procédé, qu'une méthode ou qu'un système spécifique produira constamment un résultat répondant aux critères d'acceptation prédéfinis. (BPF – annexe 15)

Introduction

Les Bonnes Pratiques de Fabrication définissent la Qualification comme étant une « Action de prouver et de documenter qu'un équipement ou ses systèmes auxiliaires sont installés convenablement, travaillent correctement et conduisent réellement aux résultats attendus. La Qualification fait partie de la validation mais les étapes de qualification à elles seules ne constituent pas une validation de procédé ». Selon ce même référentiel, la Validation est décrite comme « un programme documenté qui apporte un haut degré d'assurance qu'un procédé spécifique, une méthode ou un système, fournira de manière régulière un résultat conforme à des critères d'acceptation prédéterminés ». Ces activités ont pour objectif commun d'assurer la constance de la qualité et de la sécurité du médicament par la compréhension et la maîtrise. Tous équipements, systèmes, méthodes ou procédés intervenant dans la fabrication d'un médicament doivent apporter la preuve d'une maîtrise suffisante et adaptée aux activités auxquelles ils participent.

Pour garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments délivrés aux patients, un laboratoire pharmaceutique doit apporter la preuve d'une maîtrise adaptée de l'ensemble des processus qui constituent le cycle de vie du médicament. Aujourd'hui, un procédé non suffisamment maîtrisé peut entraîner une suspension des activités par les autorités de santé. Pour exemple, à la suite d'une inspection par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) en novembre 2015, le laboratoire biopharmaceutique Britannique Stallergenes, spécialisé dans la production d'anti-allergènes sur mesure envoyés directement du laboratoire chez les patients [1], voit ses activités de production et de distribution suspendues¹. L'agence pointe des dysfonctionnements liés à l'implémentation d'un nouveau système informatique (SAP) et constate des erreurs dans le circuit de préparation et de livraison des produits. Elle précise que « Le logiciel n'est pas suffisamment maîtrisé ». Ce dernier avait pour objectif d'améliorer l'approvisionnement et la livraison des produits. Les « difficultés techniques rencontrées par Stallergenes dans le cadre du déploiement de son nouveau système informatique » soulevées par l'ANSM ont eu des conséquences pour le laboratoire pharmaceutique et pour les patients.

¹L'injonction portant sur la suspension de l'autorisation d'ouverture de l'établissement et les lettres destinées aux professionnels de santé dont sont issues les citations sont disponibles sur le site de l'ANSM. (<http://ansm.sante.fr/Decisions/Injonctions-decisions-de-police-sanitaire-sanctions-financieres-interdictions-de-publicite-Injonctions>).

Le site industriel s'est vu arrêter la production et la distribution des produits concernés ainsi que l'obligation de rappeler les produits distribués dans les cinq derniers mois (depuis l'installation de SAP) ; suspendre les activités de production et de distribution pendant trois mois sur des produits représentant 88% du chiffre d'affaire, soit 24 millions d'euros. Ce qui a fait l'objet de nombreux articles de presse négatifs et engendré la perte de confiance des agences de santé, des patients et des médecins concernés [2] mais également de l'opinion publique et des collaborateurs. 70 000 patients ont pâti d'une interruption de traitement [3] entraînant au mieux, une inefficacité de la désensibilisation en cours, au pire, une réaction allergique. Après régularisation, le site a été autorisé à reprendre la production en mars 2016.

En 1962 le Thalidomide provoque un important scandale sanitaire en Europe. Bien qu'il n'y eût pas comme en Europe de véritable scandale aux USA, l'affaire du Thalidomide propulsa le projet de loi Kefauver Harris [4]. Entériné en 1962, il impose que les industriels prouvent scientifiquement qu'un médicament est non seulement sûr (déjà requis selon les règles en vigueur depuis 1938), mais efficace. L'année suivante, un premier système d'assurance qualité est officialisé. Il s'agit du texte Américain *Current Good Manufacturing Practice* (traduit initialement par « Pratiques de Bonne Fabrication » puis par « Bonnes Pratiques de Fabrication ») paru en 1963. Première parait d'un guide français « Les pratiques de bonne fabrication » en 1978, il s'agissait d'un supplément à la Pharmacopée française. La deuxième édition « Les bonnes pratiques de fabrication et de production pharmaceutiques » parait en 1985 [5]. Il s'agit d'un référentiel national.

La définition de la validation d'un procédé est décrite pour la première fois dans un programme d'inspections de conformité des procédés du médicament de la *Food and Drug Administration* (FDA) intitulé « *Drug Process Inspections* » en 1978 : « Un procédé de fabrication validé est un procédé qui apporte la preuve de ce qu'il est censé faire. La preuve de validation est obtenue par la collecte et l'évaluation des données, de préférence issues de la phase de développement jusqu'à la phase de production. La validation inclut nécessairement la qualification du procédé (qualification des matières, des équipements, des systèmes, des bâtiments et du personnel), mais elle inclut également le contrôle de l'ensemble du procédé prouvé sur différents lots ou cycles répétés ». Ce programme exige un échantillonnage massif et des essais sur les lots commerciaux fabriqués. Des inspections sont engagées jusqu'à ce que les fabricants prouvent leur conformité. En 1987, suite à une demande des industriels, une

directive de la FDA sur les principes généraux de validation d'un procédé intitulé « *Process validation : general principles and practices* » définit cette dernière comme : « Un programme documenté, qui fournit à un haut degré d'assurance qu'un processus précis produira de façon constante, un produit répondant à ses spécifications et à ses attributs qualité préétablis ».

En 1989, pour répondre à des enjeux européens (reconnaissance mutuelle des inspections entre états membres de l'Union Européenne et procédure centralisée de dépôt d'Autorisation de Mise sur le marché ou AMM), parution d'un guide commun comme référentiel pour la qualité des médicaments fabriqués dans l'Union : le guide européen des BPF ; EUDRALEX « *The rules governing Medicinal Products in the EU vol. 4 - EU guidelines to GMP Medicinal Products for Human and Veterinary Use* ». Il remplace toutes les directives nationales européennes. Tout au long du guide, il est posé que les exigences de l'AMM relatives à la sécurité, la qualité et l'efficacité des médicaments sont systématiquement prises en compte dans toutes les dispositions prises en matière de production, de contrôle et de libération pour commercialisation par le titulaire de l'autorisation de fabrication. Il s'agit d'un maillon essentiel en termes d'évaluation de la qualité des fabrications. Initialement rédigé par un groupe de travail d'inspecteurs BPF de la commission européenne, le guide est peu à peu transféré à un groupe de travail d'inspecteurs BPF de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA). En 2001, ajout de l'annexe 15 des BPF intitulée « Qualification et Validation » qui vient clarifier les attentes réglementaires du chapitre 12 de la partie 2 et, la même année, l'EMA publie un guide sur la validation des procédés : « *Note for guidance process validation* ».

Pour répondre aux enjeux internationaux dans le cadre de la mondialisation des échanges et au besoin de référentiels communs, des outils de coopération ont été développés dans les années 1990 : les ICH. Initialement appelés « *International Conference on Harmonisation* » ils deviennent « *International Council for Harmonisation* » en 2015. Structure internationale rassemblant les autorités réglementaires et des représentants de l'industrie pharmaceutique, son rôle est d'harmoniser les données et les règlements afin d'assurer la sécurité, la qualité et l'efficacité des médicaments développés et enregistrés par les différents pays participants. Si l'ICH Q7 [6] correspond aux principales attentes des BPF, d'autres ICH tendent à les replacer dans un système qualité plus large. En 2011 la directive de la FDA sur les principes généraux de validation d'un procédé est révisée. Cette nouvelle version aligne le vocabulaire à celui

utilisés dans les ICH [7] et introduit la notion de cycle de vie en décrivant la validation du procédé en 3 étapes :

- Stage 1 : *Process design*, inclût le développement et la transposition d'échelle vers les lots commerciaux.
- Stage 2 : *Process Qualification*, consiste en la vérification de la reproductibilité des procédés développés en lots commerciaux.
- Stage 3 : *Continued process validation*, permet de garantir de manière continue que le procédé est sous contrôle pendant les productions.

En 2015 la ligne directrice 15 des BPF se voit étoffée de 8 paragraphes supplémentaires pour un total de 15) rédigés et inspirés des concepts issus des ICH Q8 (*Quality by design* [8]), Q9 (*Quality risk management* [9]) et Q10 (*Pharmaceutical quality system* [10]). La validation couvre désormais l'ensemble du cycle de vie du produit et du procédé (notion de qualité par la conception et de validation continue). L'évaluation du risque qualité est omniprésente (notion d'analyse de risque) et les changements intervenant en cours de validation doivent être gérés (notion de maîtrise du changement). La validation rétrospective est proscrite, elle se veut prospective même si la validation concomitante reste tolérée lorsqu'elle est dûment justifiée. Une validation solide des pratiques de nettoyage dont les critères d'acceptation doivent entièrement reposer sur des données toxicologiques est désormais demandée. Des chapitres dédiés à la validation des méthodes analytiques, du conditionnement et du transport viennent encadrer les pratiques et élargir le périmètre des activités de qualification / validation [11]. En 2016, l'EMA publie un guide sur la validation des procédés pour la fabrication de substances actives issues des biotechnologies qui intègre les données à fournir lors de la soumission réglementaire. Il est intitulé « *Guideline on process validation for the manufacture of biotechnology-derived active substances and data to be provided in the regulatory submission* » [12]. Cette même année, l'EMA publie également un guide sur la validation des produits finis et sur les informations et données à fournir lors du dépôt réglementaire intitulé « *Guideline on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions* » [13]. Ce dernier guide remplace celui paru en 2001. La révision de l'annexe 15 des BPF et les derniers guides de l'EMA réaffirment la position des autorités vis-à-vis de l'importance des activités de qualification / validation. La mise en œuvre de ces activités par les industries pharmaceutiques constitue un aspect clé du système qualité et de l'évaluation des dossiers pour l'AMM.

Dans ce cadre, nous pouvons nous demander quelles sont les activités de qualification et de validation définies dans la réglementation ? Quels sont leurs objectifs et comment s'articulent-elles ? Quels intérêts présentent-elles pour une industrie pharmaceutique ?

La première partie de cette thèse s'attache à présenter comment les BPF proposent d'organiser les activités de qualification / validation afin que les industriels contrôlent la qualité et la sécurité du médicament fabriqué. La validation de nettoyage, la validation de procédé, la validation de conditionnement et la vérification du transport décrites en seconde partie sont des activités plus complexes. En effet, ces dernières incluent que plusieurs activités de qualification / validation, introduites en première partie de thèse soient réalisées en prérequis de leur démarrage. La dernière partie propose un cas concret de mise en œuvre des activités de qualification / validation selon la démarche actuelle de QbD (pour *Quality by Design* ou qualité par la conception) en s'appuyant sur l'exemple de la validation d'un procédé de fabrication. L'industrie pharmaceutique montre de plus en plus d'intérêt pour les anticorps thérapeutiques nécessaire à la réponse de besoins de santé aujourd'hui non satisfaits. Relativement récents sur le marché, ils représentent 17% des biomédicaments disponibles et, motivé par des succès thérapeutiques réels. Sur les 826 biomédicaments en phase de développement, 338 sont dénombrés [14]. Le choix a donc été fait d'appliquer cette dernière partie à la validation d'un procédé de fabrication d'un anticorps monoclonal.

Cet exemple est d'autant plus intéressant que les anticorps monoclonaux font partie des médicaments biologiques. Il s'agit de produits dont la composition moléculaire est hétérogène (notion de micro-hétérogénéité) et qui, dans l'état de l'art actuel nécessite de recourir à un large panel de méthodes physico-chimiques et biologiques complémentaires pour être caractérisé. Les structures complexes et très sensibles à l'environnement des produits biologiques en font des produits dont la variabilité est connue. Produits ou extraits de systèmes vivants, leur procédé de production est complexe et variable (même si maîtrisé). C'est pourquoi une substance biologique est associée à un procédé de production et à sa maîtrise (notion de couple procédé-produit). La validation des procédés de production d'un produit biologique a pour objectif de définir une variabilité acceptable et reproductible. La substance active est le mélange hétérogène de différentes molécules structurellement très proches. L'activité biologique (efficacité clinique), la biodistribution (pharmacocinétique) et le profil immunologique (sécurité d'emploi) du produit sont la résultante des propriétés du mélange.

I. Maîtrise des aspects critiques des opérations par la qualification et la validation

La gestion du risque qualité est une composante importante d'un système qualité efficace. Par la qualification / validation d'une opération critique, l'industriel fige les facteurs influençant la reproductibilité et apporte la preuve de la constance des résultats obtenus. Ainsi, la qualification / validation entre pleinement dans la gestion du risque qualité d'une industrie pharmaceutique. La maîtrise de la qualité du produit fabriqué est soutenue par la maîtrise de la variabilité des composantes entrant dans son procédé de fabrication. Les six premiers chapitres des BPF participent à répondre à la maîtrise de l'ensemble de ces composantes (voir *Annexe 1 : Requis des BPF et composantes entrant dans le procédé de fabrication d'un médicament*). Ces composantes peuvent être identifiées par la méthode d'Ishikawa. Il s'agit d'un outil qualité permettant la détermination de causes potentielles d'un effet donné. Appliqué à la maîtrise des composantes entrant dans un procédé de fabrication d'un médicament, le schéma simplifié basé sur le diagramme d'Ishikawa suivant est proposé :

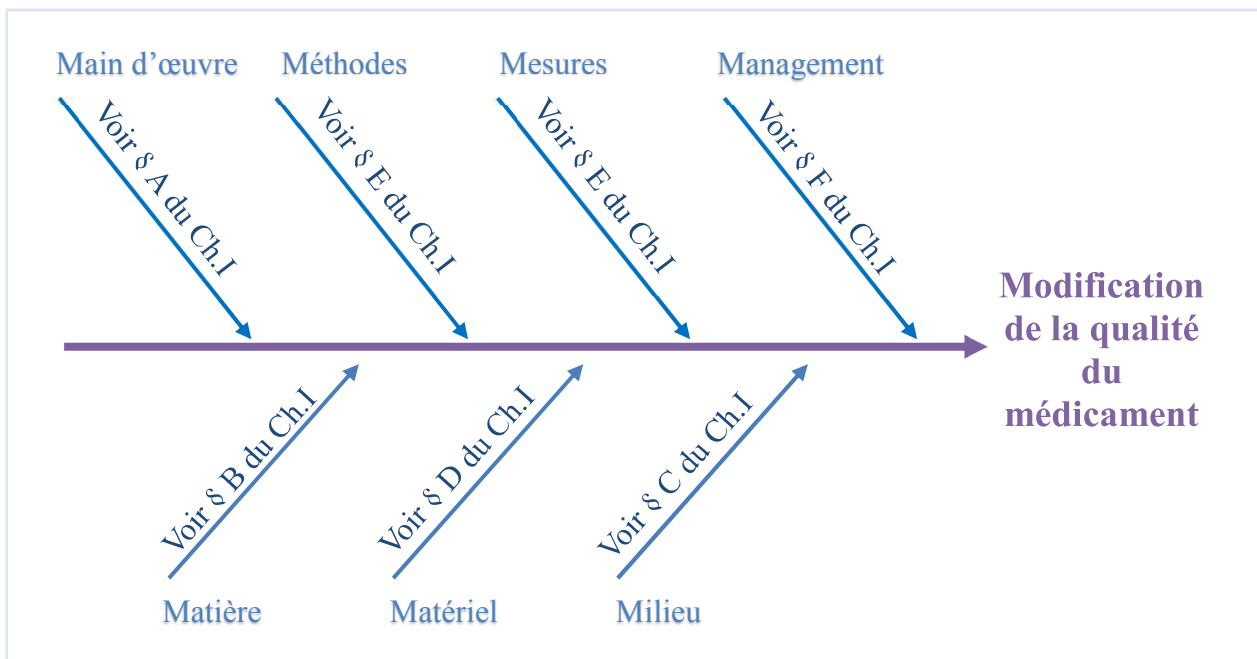


Figure 1 : Présentation des causes potentielles de variabilité de la qualité du médicament selon le diagramme d'Ishikawa

A. Culture qualité et compétences humaines (Main d'œuvre) [5] Ch.2, [6] Ch.3, [15]

La réalisation d'activités dans le respect des règles qualité au sein des industries pharmaceutiques requiert une implication humaine majeure. Du point de vu d'une entreprise, la qualité consiste en la mise en œuvre d'une politique qui tend à la mobilisation permanente de tout le personnel (culture qualité de l'entreprise). Son but est d'assurer et d'améliorer la qualité de ses produits et services, l'efficacité de son fonctionnement et l'atteinte de ses objectifs. L'efficacité du système qualité est sous la responsabilité finale de la Direction de l'entreprise. Elle doit veiller au respect des règles qualité édictées dans l'intérêt de la santé publique. Le Pharmacien Responsable ou la Personne Qualifiée (qui participe à la Direction) nomme un responsable de Production, un responsable du Contrôle Qualité (indépendant du responsable de Production) et un responsable de l'Assurance Qualité. Les tâches qui leurs sont attribuées sont clairement décrites dans des fiches de poste et comprises par les intéressés. Ces personnes sont qualifiées pour les tâches dont ils sont responsables et un organigramme présente les positions hiérarchiques établies. Il est à noter que les responsabilités attribuées à une même personne ne doivent entraîner aucun risque pour la qualité et des délégations peuvent être prévues.

Le respect des règles qualité et l'amélioration de la qualité nécessitent l'investissement et l'engagement de l'ensemble du personnel pouvant présenter une influence sur la qualité ou la sécurité du médicament fabriqué. Les BPF stipulent que le fabricant doit disposer d'un personnel qualifié et en nombre suffisant. La formation constitue un aspect clé du système qualité. En complément du choix minutieux des formations préalables du personnel réalisé par les industriels à l'embauche, la formation au sein de l'entreprise elle-même permet de transmettre les objectifs spécifiques de l'entreprise et de dicter la stratégie à appliquer. La dispense de formations par l'industriel permet au personnel de s'adapter aux spécificités de l'entreprise. L'objectif de la formation est de maintenir et améliorer le savoir-faire et la montée en compétence de son personnel. Elle garantit la qualité des actions réalisées. Former régulièrement le personnel assure un maintien à jour des compétences et une meilleure application des règles qualité par une meilleure implication des intervenants. Il est attendu que la Direction assure une formation initiale, une formation continue et une vérification périodique de la formation du personnel. Le suivi et la vérification des formations requises et de leurs statuts sont à décrire et à documenter dans des plans de formation individuels. Ces derniers sont souvent demandés lors d'audits par les autorités de santé.

Une attention particulière doit être portée sur les règles d'hygiène. Des règles relatives à la santé, l'hygiène et l'habillement doivent être décrites. Le personnel passe une visite médicale à l'embauche et, en plus de la formation théorique aux BPF, une formation appropriée aux tâches à réaliser et aux règles d'hygiène qui y sont associées.

Les laboratoires de contrôles, les zones de production et de stockage sont des zones dont les accès doivent se limiter aux personnes formées à y entrer. Afin de garantir l'intégrité des zones et la sécurité du médicament fabriqué, une formation à l'habillement et au comportement à adopter dans ces zones est réalisée avant de pouvoir y pénétrer en toute autonomie. La formation à l'habillement consiste à savoir revêtir et retirer les vêtements protecteurs d'une tenue (souvent dans un ordre et selon une méthode bien précise). Une procédure d'habillement doit être décrite, elle est souvent affichée dans les zones à accès contrôlé. Le comportement à adopter dans ces zones doit être décrit et compris par le personnel amené à y entrer. Ces zones sont souvent organisées de manière à respecter la marche en avant, avec des portes soumises à des règles d'*interlockage* et de temporisation. Une formation aux flux (personnel, matière, déchets etc.) de ces zones est nécessaire pour tout le personnel devant y entrer.

Deux grands types de formations sont décrits ; la formation théorique et la formation pratique. Une formation théorique est souvent formalisée par un cours dont le contrôle de la bonne compréhension se fait par le biais d'un questionnaire. Ce type de formation est utilisé lors de formation suite à une mise à jour de procédures par exemple. Une formation pratique est une formation avec une prise en charge sur le terrain par un ou plusieurs formateurs qualifiés (un formateur doit être habilité à réaliser la tâche et la liste des formateurs doit être décrite). Elle consiste à : « Montrer », « Faire ensemble », « L'autonomie ». C'est-à-dire que le formateur réalise et commente les tâches tout en répondant aux potentielles questions de la personne en formation puis la personne en formation réalise les tâches en présence du formateur qui le guide et/ou le corrige et enfin, la personne en formation réalise seule la tâche. Ce type de formation est notamment utilisé pour la formation au poste de travail (utilisation d'un équipement, d'une méthode etc.). Il est commun que ce type de formation soit contrôlé par la comparaison entre les résultats obtenus par le formateur et ceux obtenus par la personne en formation. L'assurance de la qualification du personnel pour les activités qui lui sont demandées est assurée par la mise en place de programme de formation (*voir Figure 2 : Exemple d'un programme de formation du personnel*).

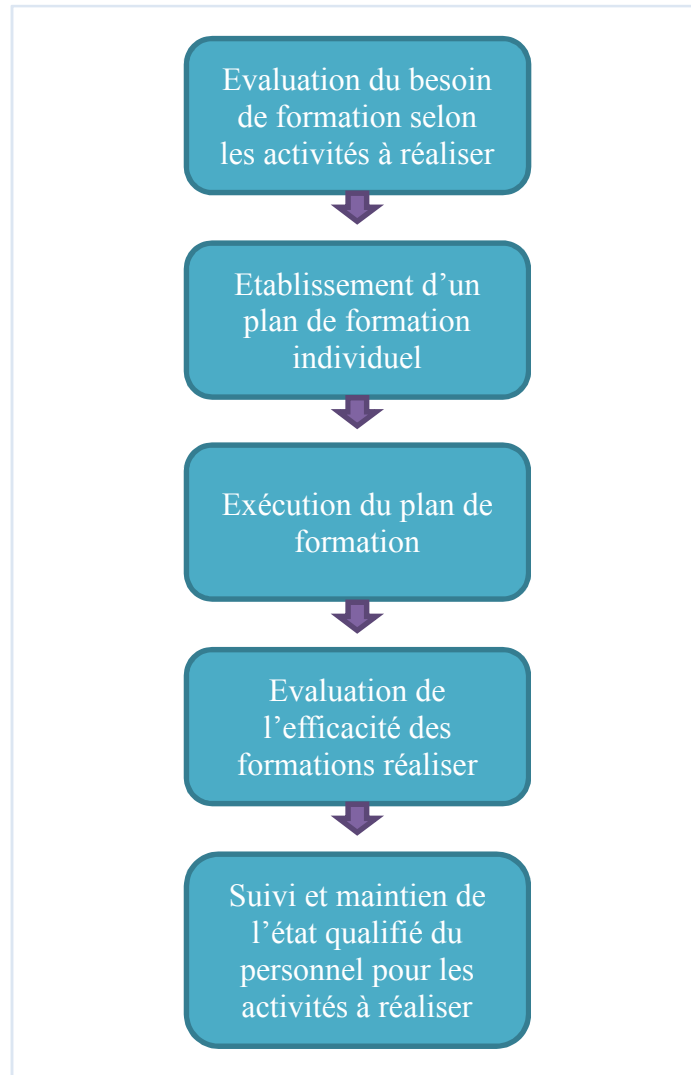


Figure 2 : Exemple d'un programme de formation du personnel

Des formations doivent également être prévues dans le programme de reformation en cas d'adaptation ou de modification de poste ou des activités à réaliser au poste tenu, de dérives ou déviations, d'absence prolongée ou de demande de développement des compétences. Une évaluation périodique des besoins de formation est à mettre en place.

Pour les prestataires intervenant sur le site, le besoin de formation spécifique aux activités de l'industriel est à évaluer et à documenter, indépendamment des qualifications propres à leur métiers.

B. Contrôle des matières et qualification des fournisseurs et sous-traitants (Matière)

[5] Ch.5

Dans cette thèse, il est entendu par « fournisseurs », tout fournisseurs de biens et d'articles approvisionnés et par « sous-traitant » tout tiers réalisant des opérations pharmaceutiques externalisées. Du fait de sa responsabilité finale, la maîtrise des fournisseurs / sous-traitants permet de garantir la qualité des articles achetés, des activités externalisées réalisées et la constance des activités qui leur sont confiées. Un programme de sélection, de qualification, d'approbation et de maintien des fournisseurs / sous-traitants doit être en place (*voir Figure 3 : Exemple d'un programme de maîtrise des matières et des fournisseurs / sous-traitants associés*).

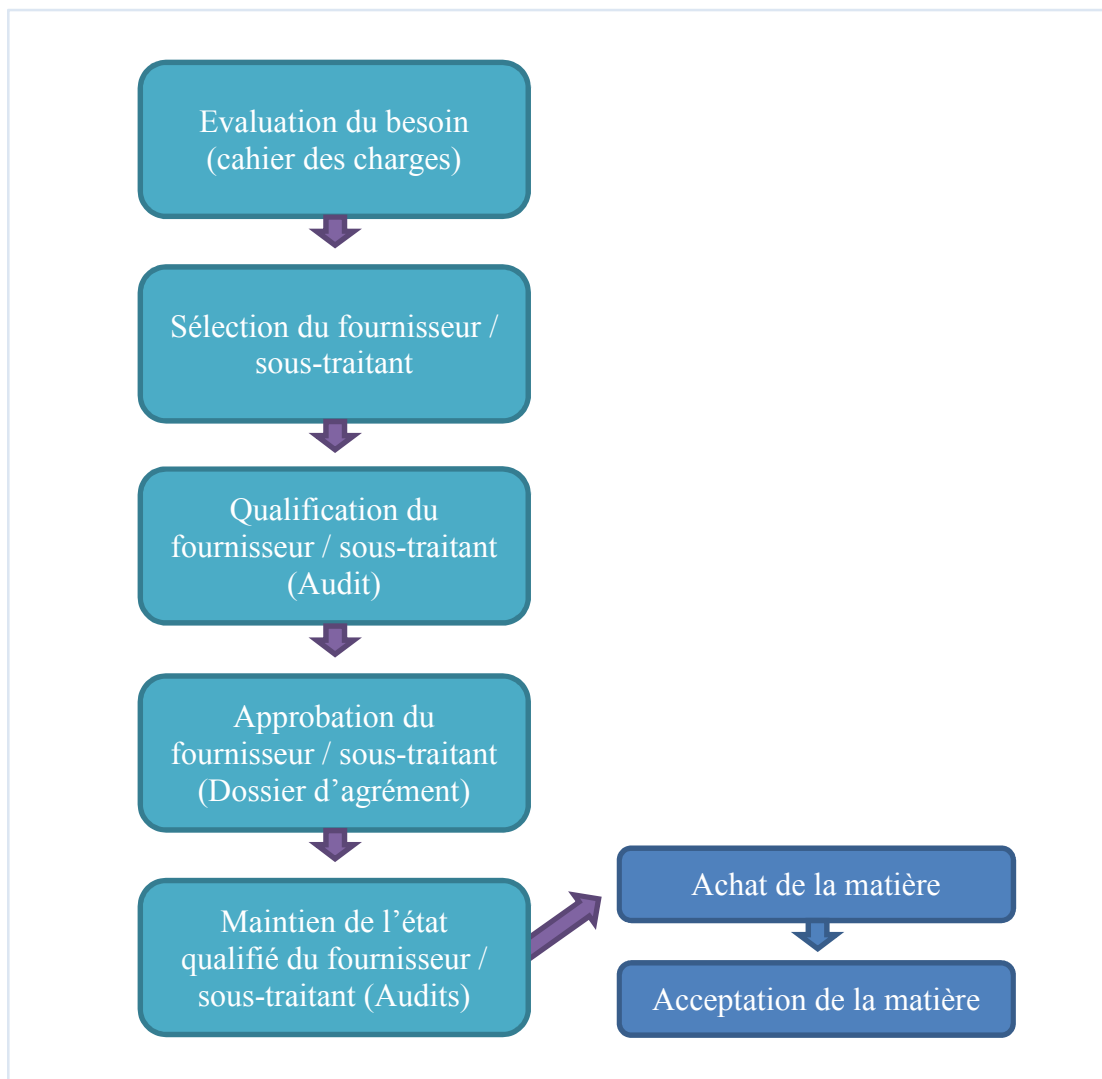


Figure 3 : Exemple d'un programme de maîtrise des matières et des fournisseurs / sous-traitants associés

L'évaluation du besoin permet de formaliser les caractéristiques techniques et fonctionnelles recherchées par la rédaction d'un cahier des charges. Le fournisseur / sous-traitant est ensuite sélectionné sur la base du cahier des charges préalablement établi. La qualification du fournisseur / sous-traitant consiste en un audit de l'industriel suite à accord discuté et convenu. Cet accord rend compte des aspects pertinents de la production, de la manipulation, des contrôles, de l'étiquetage, des exigences de conditionnement et de distribution, de la gestion des réclamations et des procédures de rappel et de refus. Enfin, le dossier d'agrément approuve l'adéquation d'un fournisseur / sous-traitant aux besoins exprimés.

Le maintien de l'état qualifié d'un fournisseur / sous-traitant est assuré par des audits réguliers. La fréquence de cette surveillance tient compte du niveau de risque du couple article / fournisseur ou activité / sous-traitant (origine de la matière, procédé de fabrication, utilisation finale de la matière dans le médicament, complexité de la chaîne d'approvisionnement, criticité de l'activité réalisée, etc.). Une réévaluation périodique du niveau de risque du couple article / fournisseur ou activité / sous-traitant est mise en place en tenant compte du respect des délais, du nombre, du type et de la gravité de défauts relevés, d'une perte de certification etc. De plus, suite à l'observation de défaillances, des audits peuvent également être réalisés. Les fournisseurs et sous-traitants doivent être conscients qu'ils peuvent être amenés à être inspectés par les autorités compétentes.

La qualification du fournisseur / sous-traitant est indispensable mais non suffisante au contrôle des matières. Les matières sont achetées selon des spécifications approuvées. A chaque livraison, des contrôles sont effectués et documentés (vérification de l'intégrité du contenant, de l'identité, du poids, du volume etc.). Si plusieurs lots de matières sont livrés en même temps, leur échantillonnage, leur analyse et leur acceptation doivent être considérés séparément. Les matières doivent être correctement étiquetées afin d'assurer l'identité du contenu, de la réception à l'utilisation.

L'ensemble de la démarche du programme de contrôle des matières et de qualification des fournisseurs / sous-traitants doit être documenté (en termes de procédures en place et de gestion des données et démarches réalisées avec les fournisseurs / sous-traitants).

C. Qualification des locaux et des utilités (Milieu)

[5] Ch.3 et annexe 15

Selon les BPF « les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer. Leur plan, leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre à minimiser les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations, telles que les contaminations croisées, le dépôt de poussières ou de saletés soit, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits. ». L'objectif de la qualification des locaux est de démontrer que le *design* et les matériaux constituant les différents locaux sont conçus pour répondre aux exigences des BPF en fonction de leurs utilisations. La qualification des équipements est décrite au §I-D : *Qualification des équipements de fabrication et de contrôle (Machines)* de la thèse. La validation du nettoyage est décrite au §II-A : *Validation du nettoyage* de la thèse.

Les principaux types de locaux rencontrés dans la production pharmaceutique sont les locaux de production (par exemple les box de pesée ou de prélèvements, les ateliers de fabrication ou de conditionnement, les laveries, les sas...) les locaux de contrôle de la qualité (laboratoire d'analyses physiques, chimiques, microbiologique...) et les locaux de stockage (vracons, produits intermédiaires, produits finis, matières premières, articles de conditionnement, quarantaine...). On y trouve également les locaux annexes (par exemple les vestiaires, sanitaires, restauration, repos, bureaux...) ainsi que des locaux de maintenance, de réception ou d'expédition.

L'environnement dans lequel les produits pharmaceutiques sont fabriqués peut directement influencer leur qualité. L'environnement particulière et microbiologique des zones de production (impact potentiel les produits) et de certaines zones de contrôle qualité (impact potentiel sur les résultats) se doit donc d'être contrôlé par l'industriel. Ces zones à atmosphères contrôlées (ZAC) sont identifiées sur la base d'une analyse de criticité. Les locaux d'une ZAC sont différenciés en quatre classes (A, B, C et D). Ces classes sont déterminées au regard de la criticité des activités qui y sont effectuées, la classe A étant la zone la plus exigeante (il peut s'agir, par exemple, d'une salle dans laquelle une étape du procédé est dite « en phase ouverte », c'est-à-dire que le produit est ou peut être en contact avec l'environnement). La maîtrise environnementale de zones classées est assurée par des systèmes de maîtrise de

l'empoussièrement, de l'humidité, de la température, du renouvellement et de la filtration de l'air. Le maintien de différentiels de pression, le nettoyage et la désinfection des salles, les restrictions d'accès ainsi que la mise en œuvre de flux appropriés (flux personnel, matériel, déchets...) participent également au maintien des zones classées. Les systèmes de maîtrise de l'environnement classé ainsi que les zones à atmosphère contrôlée doivent être qualifiés.

L'approche générale de qualification des locaux (résumé ci-dessous) consiste en la rédaction d'un Cahier des Charges Utilisateurs (CCU), la réalisation d'une Qualification de Conception (QC), d'une Qualification d'Installation (QI), d'une Qualification Opérationnelle (QO) et d'une Qualification de Performance (QP). Voir §I-F : *Planification, gestion des changements et preuves documentées des activités de qualification et de validation (Management)* pour les définitions de CCU, QC, QI, QO et QP. Le personnel intervenant doit être qualifié pour les activités effectuées.

Tableau 1 : Approche générale de qualification des locaux et exemples de vérifications

Etape du processus de qualification des locaux	Exemples de vérifications à cette étape
Points à retrouver dans le CCU	<ul style="list-style-type: none"> - spécification de matériau, de finition, de nettoyabilité - spécification de <i>design</i>, de volume, de lumière
QC	<ul style="list-style-type: none"> - vérification documentée des matériaux, des finitions, du volume, de la nettoyabilité et de la lumière en accord avec le CCU
QI	<ul style="list-style-type: none"> - <i>design</i>, plan - matériaux (sol, mur, plafond etc.) - nettoyabilité
QO	<ul style="list-style-type: none"> - interlockage des portes - pentes au sol - lumière - taux de renouvellement d'air - aéraulique (tests de fumée) - test d'intégrité des filtres - temps de décontamination - température et hygrométrie⁽²⁾
QP	<ul style="list-style-type: none"> - démonstration du respect du seuil de contamination par comptage particulaire⁽¹⁾ et comptage microbiologique⁽¹⁾

(1) La norme ISO 14644 est à appliquer concernant le nombre de particules et de micro-organismes maximum dans l'air des ZAC.

(2) Caractéristiques définies par la politique de l'entreprise (dépendent du produit fabriqué).

L'état qualifié des locaux doit être maintenu. Une qualification périodique est à réaliser et à documenter ainsi qu'une qualification après les arrêts techniques. L'évaluation des changements effectués sur des locaux qualifiés est assurée par la politique de gestion des changements du site. La qualité de l'eau, de la vapeur d'eau et des gaz (O₂, CO₂ etc) est assurée par le processus de qualification après leur installation. Les utilités sont classées en deux catégories : « propres » et « non propres ». Les utilités dites « non propres », communément appelées « noires » ou « industrielles » sont des fluides utilisés pour faire fonctionner les installations et qui ne sont pas en contact avec le produit pharmaceutique. Il s'agit par exemple de l'eau potable, de l'eau douce, de l'eau surchauffée, des vapeurs industrielles ou de l'air comprimé industriel. Les utilités dites « propres », communément appelées utilités « *process* » sont des fluides utilisés au cours du procédé de fabrication des produits pharmaceutiques et/ou qui sont en contact avec le produit. Il s'agit par exemple de l'eau purifiée, de l'Eau Pour Préparation Injectable, des vapeurs *process* ou de gaz *process*. Réglementairement, il n'est pas demandé de qualifier les utilités « non propres », seules les utilités dites « propres » sont traitées.

Etant en contact direct ou indirect avec le produit, les utilités « propres » peuvent avoir un impact sur sa qualité, sa sécurité, son intégrité, sa pureté ou son efficacité. La maîtrise de leurs caractéristiques est donc essentielle et demandée par la réglementation. Ces caractéristiques dépendent de la conception et du fonctionnement des systèmes de production ainsi que de la distribution des utilités. La qualification des utilités doit être réalisée avant la qualification des équipements consommateurs des utilités concernées. Les principales vérifications réalisées lors de la qualification des utilités sont présentées en *Tableau 2 et 3*.

Tableau 2 : Approche générale de qualification des gaz et exemples de vérifications

Etape du processus de qualification des gaz	Exemples de vérifications à cette étape
Points à retrouver dans le CCU	- spécifications concernant la qualité du fluide (selon son utilisation) et de quantité, le besoin en points d'alimentation
QC	- nombre et caractéristiques des points d'alimentation, capacité
QI	- intégrité des filtres stérilisants - étalonnages des capteurs de contrôle en ligne
QO	- tenue de la pression
QP	- foisonnement, qualité du fluide (humidité, particules, huiles) ⁽¹⁾ - choix des points et fréquence de prélèvement (selon une analyse de risques)

(1) Se reporter aux pharmacopées

Tableau 3 : Approche générale de qualification des eaux et exemples de vérifications

Etape du processus de qualification des eaux	Exemples de vérifications à cette étape
Points à retrouver dans le CCU	- spécifications concernant la qualité de l'eau et la quantité (selon son utilisation), le besoin en points d'alimentation
QC	<ul style="list-style-type: none"> - nombre et caractéristiques des points d'alimentation - capacité du système - nombre et longueur de boucles - absence de bras mort
QI	<p><u>Eaux purifiée :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pentes, purge aux points bas, dégraissage et passivation, matériaux, soudures, étalonnage des capteurs de contrôle en ligne... <p><u>Vapeurs process :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - présence de calorifugeage, zones à risque de condensation, présence de purgeurs, étalonnage des capteurs de contrôle en ligne...
QO	<p><u>Eaux purifiée :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - tenue de la température, de la pression et du débit, fonctionnement du système de sanitisation, réalisation d'une cartographie des points froids... <p><u>Vapeurs process :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - tenue de la température et de la pression...
QP	<ul style="list-style-type: none"> - foisonnement - performances de la sanitisation (eau surchauffée ou vapeur) - qualité de l'eau en sortie du système et à tous les points de la boucle (critères physicochimiques et microbiologiques)⁽¹⁾ - qualité du fluide (critères physicochimiques et microbiologiques)⁽¹⁾ - choix des points et fréquence de prélèvement (selon une analyse de risques)

(2) Se reporter aux pharmacopées

Les systèmes de production/distribution d'utilités sont généralement automatisés. La partie informatisée de ces systèmes est à valider (voir §I-D : *Qualification des équipements de fabrication et de contrôle (Machines)* de la présente thèse).

L'état qualifié des systèmes de production/distribution d'utilités doit être maintenu. Il est assuré par un programme de prélèvement de routine (fréquences définies dans les pharmacopées), une analyse de tendance des résultats obtenus lors des prélèvements, une maintenance préventive, un contrôle métrologique périodique des instruments de contrôle associés ainsi que par la politique de gestion des changements de l'industriel.

D. Qualification des équipements de fabrication, de contrôle et de laboratoire analytique (Machines)

[5] Ch.3, Ch.6 en annexe 15

Les équipements utilisés dans une industrie pharmaceutique sont nombreux, variés et de plus en plus complexes. Une tendance est de classer les équipements en fonction de leur rôle lors du procédé de fabrication :

- équipements *process* : équipements qui entrent dans le procédé de fabrication des produits ;
- équipements de contrôles : équipements qui assurent les contrôles en cours de fabrication ;
- équipements de laboratoire analytique : équipements qui statuent sur la conformité du produit fabriqué.

Ce parc d'équipements doit être maîtrisé et maintenu sous contrôle. L'industriel s'en assure au travers de la qualification, la métrologie et la maintenance de ceux-ci. Nous pouvons noter que sur le terrain, les limites entre QO, QP et validation de procédé sont fonction de l'entreprise, la QP n'étant pas systématique. Cette note est particulièrement vraie pour les équipements analytiques dont les vérifications et étalonnages réguliers, l'utilisation de standards de référence, d'échantillons de contrôles ainsi que les validations de méthodes analytiques associées permettent de vérifier et de tester le bon fonctionnement et la reproductibilité de l'équipement. La QP, phase de la qualification qui permet la prise en main de l'équipement par les opérateurs peut, notamment pour les équipements *process*, être réalisée conjointement à la validation de procédé. En effet celle-ci nécessite d'être réalisée en condition réelle d'utilisation. Il s'agit alors d'une qualification concourante dont la réalisation simultanée à la validation de procédé est à argumenter. Lors de la qualification des équipements, il est important de le replacer dans son contexte d'utilisation et dans son environnement de travail. Des exemples de vérifications à réaliser pendant la qualification de des équipements sont présentés dans le *Tableau 4*. Voir §I-F : *Planification, gestion des changements et preuves documentées des activités de qualification et de validation (Management)* pour les définitions de QI, QO et QP. Le personnel réalisant les qualifications ainsi que les équipements utilisés pour les tests doivent être qualifiés pour les activités auxquelles ils participent.

Afin de réduire le nombre de tests associés à un tel parc d'équipements, il est possible d'utiliser l'approche *Bracketing* qui consiste à tester les extrêmes d'une fonction et à considérer de ce fait que les intermédiaires sont couverts.

Tableau 4 : Approche générale de qualification des équipements et exemples de vérifications

Etape du processus de qualification des équipements	Exemples de vérifications à cette étape
Points à retrouver dans le CCU	<ul style="list-style-type: none"> - spécification concernant la qualité des matériaux (inox, finition de surface) et la nettoyabilité - exigences de performance (volume, vitesse, température) - exigences de sécurité (respect des normes de sécurité au poste de travail et de respect de l'environnement)
QC	<ul style="list-style-type: none"> - vérification de la qualité des matériaux, de la nettoyabilité, de la performance et de la sécurité de l'équipement
QI	<p>Vérification documentaire :</p> <p>P&ID⁽¹⁾, plan isométrique, <i>process flow diagram</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - documentation technique des différents éléments - version et configuration des logiciels, si applicable - certificats de qualité (matériaux, rugosité, étalonnage...) - procédure et procès-verbal de passivation - marquage CE, certificat spécifique pour équipements sous pression... <p>Vérification statique : identification des différents éléments et adéquation à la documentation, pentes, horizontalité, stabilité, branchements aux utilités</p>
QO	<p>Vérification statique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - fonctionnement des voyants de mise sous tension et autres fonctions <p>Vérification dynamique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - fonctionnement des fonctions de l'équipement de manière unitaire - fonctionnement de l'équipement en mode normal/mode nominal (vérification des réglages, impression des programmes de fonctionnement) - fonctionnement en mode dégradé/en forçant les conditions de marche (tests de sécurité/arrêt d'urgence, tests apparition, acquittement et traçabilité des alarmes, fonctionnement en cas de coupure électrique) - contrôle des fonctionnalités du logiciel si applicable (tests de gestion des accès, traçabilité, stockage, restitution et sûreté des données...)
QP	<ul style="list-style-type: none"> - fonctionnement général - reproductibilité et capacité sur un nombre d'essais à déterminer - vérification de la ligne complète avec les équipements amont/aval si applicable (synchronisation entre les différents équipements) - synchronisation des fonctions « accepter/rejeter » des contrôles en ligne en intégrant volontairement des défauts.

(1) P&ID pour *Piping and Instrumentation Diagram* ou schéma de tuyauterie et instrumentation.

De nombreux équipements sont aujourd'hui pilotés par des logiciels permettant parfois l'enregistrement ou le traitement des données avec l'émission de rapport ou de tickets. Cette partie informatisée des équipements est également à valider.

Afin de répondre aux exigences réglementaires de la FDA (21CFR Part 820 et part 211) et des BPF (annexe 11), l'industriel doit qualifier l'ensemble des systèmes informatisés contenant des données exigées par les autorités réglementaires. Cela concerne tout système informatisé utilisé dans le cadre de la fabrication et du contrôle des produits, dont notamment, les équipements informatisés, les systèmes de gestion de la documentation (exemples : Géode, Mango, Trackwise, Phénix, SAP), les systèmes de supervision et de pilotage de la production ainsi que les feuilles Excel. Les équipements informatisés comprennent les systèmes de contrôle de procédés (exemple : PCS, Automates, SCADA), les équipements informatisés de Laboratoire (exemples HPLC, Spectromètre) et les équipement Electronique (exemples : balance, pipette, pHmètre). Aussi, l'industriel doit apporter la preuve de la maîtrise des équipements, des *hardware* (matériels, pièces...), des périphériques, des *software* (logiciels, programmes, systèmes d'exploitation ...), des réseaux, des procédures et des modes opératoires associés ainsi que de la formation des utilisateurs. Des exemples de vérifications à réaliser pendant la qualification des systèmes informatisés (SI) sont présentés dans le *Tableau 5 : Approche générale de qualification des systèmes informatisés et exemple de vérifications*.

L'état qualifié des équipements est suivi et maintenu au travers d'un programme de maintenance préventive, de vérification périodique des instruments de contrôle associés, de requalifications si nécessaire lors de modifications et d'un étiquetage approprié des équipements suivant leur statut et leur état qualifié. Les suivis métrologiques, les activités de maintenances, les cahiers de route, les changements et les déviations de chaque équipement sont vérifiés lors de la revue périodique des équipements. Une évaluation périodique des systèmes informatisés doit également être en place.

L'industriel doit élaborer un document maître décrivant la politique de métrologie (ensemble des activités qui assurent la maîtrise de la qualité des résultats de mesures) et la politique de maintenance (dépannage, graissage, visites, réparations, améliorations, réglages permettant de conserver le potentiel du matériel et assurant la continuité et la qualité des

activités dans lesquelles il entre). Les modes opératoires par types d'équipement et le programme de contrôles métrologiques et de maintenance sur le site doit être décrit.

Tableau 5 : Approche générale de qualification des systèmes informatisés et exemple de vérifications

Etape du processus de qualification des SI	Exemples de vérifications à cette étape
Points à retrouvés dans le CCU	- spécification en termes de sécurité d'accès, sécurité des données, application, mémoire, système d'exploitation...
QC	- vérification documentée que le système informatisé répond aux besoins définis dans le CCU
QI	- configuration <i>hardware</i> (mémoire, disque, processeurs...) - périphériques, paramètres, réseau - configuration <i>software</i> (logiciel, systèmes d'exploitation...) - lancement des applications
QO	- exactitude des données (par calculs manuels par exemple) - stockage des données - traçabilité des modifications, changements de configuration - sorties des imprimés - signatures électroniques et gestion des accès
QP	- stabilité du système, reproductibilité des opérations - intégrité des systèmes, réseaux, bases de données

E. Maîtrise des méthodes de fabrication et de contrôle (Méthodes et Mesures)

[5] Ch.1, Ch.4, Ch.5, Ch.6, annexe 15 et [19]

L'objectif de la validation d'une méthode est de démontrer que celle-ci est appropriée à son utilisation. Les méthodes liées au procédé de fabrication (fonctionnement de l'atelier de fabrication, opérations à conduire, mise en œuvre, plans de fabrication, recettes...), les méthodes de nettoyage et les méthodes d'analyses doivent être décrites et leur application doit être documentée. Ces méthodes sont issues de validation préalable à leur utilisation. Leur validation et leur utilisation en routine sont appliquées par du personnel formé et des équipements qualifiés pour les activités déroulées. Cette partie de la thèse s'intéresse particulièrement à la validation des méthodes d'analyses. La validation des méthodes de nettoyage est décrite au §II-A : *Validation du nettoyage* et la validation des méthodes de fabrication est décrite au §I.B : *Validation du procédé de fabrication*.

Les méthodes analytiques utilisées pour la libération du produit fabriqué, pour les contrôles en cours de procédé, pour les contrôles d'environnement, pour les identifications de matières premières ou pour les suivis de stabilité doivent être validées. Tout résultat permettant de prendre une décision quant au produit ou au procédé doit être issu d'une méthode validée afin de garantir son exactitude : il en va de la sécurité des patients et de la confiance attribuée au laboratoire.

L'objectif du test analytique doit être clairement établi et compris car c'est de la définition de celui-ci que seront choisies les caractéristiques de la méthode évaluées. Trois types de tests analytiques sont décrits : les tests d'identification, les analyses d'impuretés et les essais de dosages. Les tests d'identification permettent de vérifier l'identité d'une substance dans l'échantillon testé. Ils s'effectuent, d'une manière générale, par comparaison d'une propriété d'un échantillon à un standard de référence ou à une préparation de référence. Ce sont communément des tests physico-chimiques, cependant, des tests immunologiques peuvent être utilisés, basés sur l'identification de molécules par un anticorps ou un récepteur. Les analyses d'impuretés peuvent être des tests quantitatifs, des tests limites ou des tests qualitatifs. Ces méthodes sont soit physico-chimiques, soit immunologiques (appliquées en particulier pour des impuretés liées au procédé de fabrication). Les essais de dosage permettent de mesurer la quantité d'une substance présente dans un échantillon donné. En général, les méthodes de dosage du produit sont des méthodes physico-chimiques mais elles peuvent également être immunologiques (méthode Biacore par exemple). Les dosages biologiques (dosages basés sur des cellules *in vivo* ou *in vitro*) permettent de mesurer l'activité du produit présent dans un échantillon donné. Si justifié, le dosage pour déterminer l'activité peut être indiqué comme un dosage immunologique (méthode immuno-enzymatique ELISA par exemple).

L'objectif de la validation des méthodes analytiques est de caractériser les performances des méthodes en évaluant leurs caractéristiques au travers de tests expérimentaux. Les exigences en termes de caractéristiques de validation de méthodes analytiques à évaluer sont dépendantes des critères de performance recherchés pour un type de tests analytiques donné, selon le besoin utilisateur (voir *Tableau 6 : Caractéristiques à évaluer en fonction du type de test analytique*). Des précisions sur les attendus de chaque caractéristique de méthode analytique sont présentées en *Tableau 6*. Leur interprétation pour les conclusions de validation sont présentées en *Tableau 7 : Approche générale de validation des méthodes analytiques et exemples de vérifications*.

Tableau 6 : Caractéristiques à évaluer en fonction du type de test analytique utilisé

Caractéristiques d'une méthode analytique	Type de méthode analytique			
	Tests d'identification	Analyses d'impuretés		Essais de dosages
		Quantitatives	Aux limites	
Spécificité ⁽¹⁾	X	X	X	X
Justesse	-	X	-	X
Linéarité	-	X	-	X
Fidélité :				
Répétabilité	-	X	-	X
Fidélité intermédiaire	-	X ⁽²⁾	-	X ⁽²⁾
Reproductibilité ⁽³⁾	-	X	-	X
Exactitude	-	X ⁽⁴⁾	-	X ⁽⁴⁾
Limite de détection	-	- ⁽⁵⁾	X	-
Limite de quantification	-	X	-	-
Intervalle de mesure	-	X	-	X
Robustesse ⁽⁶⁾	X	X	X	X

Légende : X : évaluation requise de cette caractéristique, - : évaluation habituellement non requise de cette caractéristique

- (1) Il est autorisé que le manque de spécificité d'une méthode soit compensé par une ou plusieurs autres méthodes.
- (2) Si le critère de reproductibilité est validé, la fidélité intermédiaire n'est pas requise.
- (3) Caractéristique non requise mais peut-être nécessaire en cas de transfert ou de standardisation de méthode.
- (4) L'exactitude (erreur totale) correspond à la combinaison de la justesse (erreur systématique) et de la fidélité. (erreur aléatoire).
- (5) La limite de détection peut être requise dans certains cas.
- (6) La robustesse de la méthode doit être considérée lors du développement des méthodes analytiques.

Il n'est pas requis de valider une méthode issue des pharmacopées, mais celle-ci doit tout de même être vérifiée dans les conditions réelles d'utilisation. Le statut validé des méthodes analytiques doit être maintenu. Toutes modifications d'équipement, de changements dans la méthode d'analyse ou du procédé de nettoyage ou de fabrication pour lequel une méthode analytique est support doivent être évaluées au travers du processus de maîtrise des changements de l'entreprise. L'état validé des méthodes analytiques est à revoir périodiquement.

Tableau 7 : Approche générale de validation des méthodes analytiques et exemples de vérifications

Caractéristiques d'une méthode analytique		Objectifs de la vérification de cette caractéristique
Spécificité		Evaluation de la capacité de la méthode à discriminer la substance à analyser, en présence des composés susceptibles de l'accompagner.
Justesse		Evaluation de l'étroitesse de l'accord entre la valeur acceptée comme conventionnellement vraie ou comme valeur de référence et la valeur trouvée. Un minimum de 9 valeurs à 3 concentrations sont requises. Permet d'établir l'erreur systématique de la méthode. Le paramètre de la méthode évalué peut être un taux de récupération.
Linéarité		Evaluation de la capacité de la méthode, à l'intérieur d'un intervalle donné, à fournir des résultats directement proportionnels à la concentration de la substance recherchée. Un minimum de cinq concentrations couvrant au minimum 80 à 120% de la concentration cible, ou de la gamme de concentrations testée en routine est requis. Le paramètre de la méthode évalué peut être la linéarité du modèle.
Fidélité (1)	Répétabilité	Evaluation de la fidélité intra essai obtenue dans des conditions opératoires identiques et dans un court intervalle de temps. Un minimum de 9 valeurs à 3 concentrations ou de 6 valeurs à la concentration cible est requis. Le paramètre de la méthode évalué peut être un coefficient de variation.
	Fidélité intermédiaire	Evaluation de la variabilité intra-laboratoire (mesures effectuées à des jours différents, par des opérateurs différents, avec des équipements différents...) représentative de la routine. Il n'est pas attendu que chaque effet soit évalué séparément. Le paramètre de la méthode évalué peut être un coefficient de variation.
	Reproductibilité	Evaluation de la variabilité inter-laboratoires. Le paramètre de la méthode évalué peut être un coefficient de variation.
Exactitude		Combinaison des résultats de justesse et de fidélité. Permet d'établir l'erreur totale d'une méthode.
Limite de détection		Evaluation de la plus petite quantité de la substance considérée qui peut être détectée, sans forcément pouvoir être quantifiée de façon exacte. Une valeur est attendue.
Limite de quantification		Evaluation de la plus petite quantité de la substance considérée qui peut être quantifiée, avec une exactitude appropriée (incertitude connue). Une valeur est attendue.
Intervalle de mesure		Déterminé grâce aux résultats de linéarité, justesse et précision. Un intervalle d'utilisation autorisé est attendu.
Robustesse		Evaluation de la capacité de la méthode à ne pas être affectée par des modifications faibles, délibérées, de facteurs associés à la méthode (environnement, solutions tampons, préparation des échantillons...). Elle donne une indication de la fiabilité de la méthode dans les conditions normales d'application. Il n'est pas attendu que chaque effet soit évalué séparément.

(1) Permet d'établir l'erreur aléatoire d'une méthode analytique.

F. Planification, changements et preuves documentées des activités de qualification et de validation (Management)

[5] Ch.1, [8], [9] et [10]

Le management de la qualification / validation est assuré par des procédures (règles à suivre, retranscription des référentiels selon leur application sur le site fabricant concerné) et par des documents maîtres (plans, définitions des stratégies, management du projet) préalablement mis en place. Les activités de qualification / validation sont transverses et nécessitent le support de plusieurs expertises pour être menées à bien. De manière générale, les services suivants sont retrouvés ; le Développement, la Production, le laboratoire de Contrôle Qualité, la Qualification, la Métrologie, la Maintenance, la Logistique, le Réglementaire, l'Assurance Qualité et le service Environnement, l'Hygiène et la Sécurité (EHS). Ces services sont dépendants de l'organisation de l'industriel. Le personnel intervenant doit être formé pour les activités réalisées. Il est attendu que le personnel participant aux études de qualification / validation soit choisi de sorte à faciliter la compréhension du personnel impliqué dans l'utilisation finale. Une formation spécifique à l'activité de qualification / validation peut être nécessaire.

Le modèle en V présenté en *Figure 4* est un outil très utilisé dans la gestion de projets industriels. Il permet de formaliser les relations entre les différentes étapes du projet d'un projet et de limiter le retour aux étapes précédentes en cas d'anomalie. Exemple ci-dessous appliqué à la qualification des équipements, des locaux et des utilités.

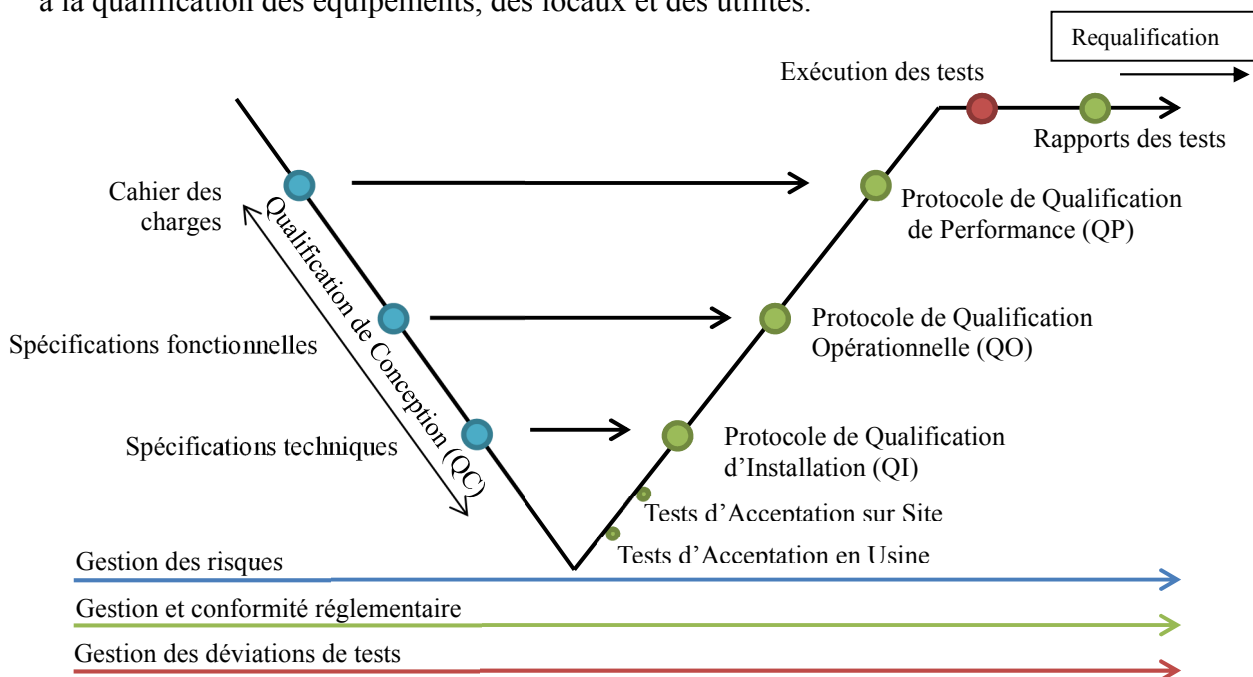


Figure 4 : Modèle en V appliqué à un exercice de qualification

Un cahier des charges utilisateur décrit le besoin utilisateur. Il est un élément essentiel en début de projet. Il précise des besoins testables et/ou mesurables et contient à minima les exigences réglementaires, techniques, fonctionnelles, environnementales, de sécurité et de qualité attendues. Il est élaboré par les services concernés du donneur d'ordre et approuvé par l'assurance qualité. Le test d'acceptation en usine consiste en une vérification générale et documentée de la commande par l'industriel pour accepter l'envoi sur le site. Une fois la livraison effectuée, un test d'acceptation sur site consiste en les mêmes vérifications documentées que le test d'acceptation en usine mais est réalisé chez l'industriel. L'objectif est de vérifier que rien n'a été endommagé pendant le transport depuis le fournisseur jusqu'à réception sur le site pharmaceutique. Ces tests d'acceptation en usine et sur site ne sont réalisés que pour de nouveaux équipements, locaux, utilités. Il ne s'agit pas de requis réglementaires. La qualification de conception consiste en l'apport de preuves documentées du respect du cahier des charges utilisateur. La Qualification d'Installation (QI) établit la preuve documentée que l'installation de l'équipement, du local ou de l'utilité est conforme au cahier des charges. La QI est un préalable à la Qualification Opérationnelle (QO). La QO apporte la preuve documentée que l'équipement, le local ou l'utilité fonctionne conformément aux spécifications fournisseurs dans toute la gamme d'exploitation. Dans certains cas opportuns, elle peut être combinée à la QI ou la QP. Une QO menée à bien permet la finalisation des procédures de fonctionnement, de nettoyage et de maintenance de l'équipement ou du système ainsi que des exigences de formation des utilisateurs. La QO est un préalable à la Qualification de Performance (QP). La QP apporte la preuve documentée qu'un équipement, un local ou une utilité produit les résultats attendus de façon reproductible dans les conditions d'utilisation en routine. Dans certains cas opportuns, elle peut être combinée à la QO ou la Qualification de Procédé (QV). Les qualifications d'équipements, de locaux ou d'utilités sont généralement réalisées par un service dédié (service Qualification par exemple) avec, si nécessaire le support des service Maintenance et Métrologie.

Les méthodes analytiques, de fabrication et de contrôle, quant à elles, sont caractérisées par le service Développement, à l'exception de certaines méthodes, comme la méthode de nettoyage qui n'est effectuée qu'à échelle commerciale. Sur la base des informations issues du développement de la méthode et selon les utilisateurs de la méthode, le service Production ou le service Contrôle Qualité réalise les exercices de validation avec, si nécessaire, le support des service Maintenance, Métrologie et Logistique.

Pour les qualifications comme pour les validations, le service exécutant ces exercices rédige les documents associés à l'activité, s'assure du report des déviations et changements, revoit les données générées. Il assure la formation du personnel intervenant, le respect des règles EHS et la qualification des équipements utilisés. Le personnel intervenant peut être référent de la méthode. Le service Assurance Qualité revoit, approuve et évalue la stratégie de qualification / validation, la documentation, les propositions de changements ainsi que les déviations associées avec, si nécessaire, le support du service Réglementaire.

Les exercices de qualification/validation nécessitent des équipes pluridisciplinaires, ce qui peut complexifier l'organisation et la traçabilité de la documentation associée. Aussi, de bonnes pratiques documentaires et une bonne communication sont importantes pour appuyer la gestion des connaissances tout au long du cycle de vie du produit. D'une manière générale, les principaux documents associés aux opérations de qualification / validation sont les suivants :

- Le Plan Directeur de Validation site : il décrit la politique et la stratégie en place pour la réalisation et le suivi des activités de qualification / validation au sein du site. Il précise notamment la structure organisationnelle des activités de qualification / validation et fournit la liste des locaux, utilités, procédés, systèmes informatisés et équipements. Il précise également la méthodologie à employer, le rationnel justifiant l'effort de qualification / validation, la maîtrise des changements, la programmation et la planification des qualifications et validations (initiales et périodiques). Voir *Annexe 2 : Illustration de ce que couvre le Plan Directeur de Validation (PDV)*. Il peut également être nécessaire de rédiger des plans par projet (exemples : un plan de validation du procédé, un plan de validation de nettoyage, un plan de méthodes d'analyses pour une substance donnée, etc.).
- Le protocole de qualification / validation présente l'ensemble des actions à réaliser et à documenter afin de garantir la conformité de l'activité. Il doit inclure au minimum : l'objectif et le domaine d'application, la méthode et la séquence des activités, les critères d'acceptation et les responsabilités. Tout protocole de qualification / validation doit être approuvé et effectif avant le déroulement des activités.

- Les enregistrements permettent la conservation des résultats bruts, de la date, de la personne effectuant les tests ainsi que celui de la personne vérifiant les tests.
- Le rapport de qualification / validation recense les tests déroulés, les résultats et leurs interprétations, les écarts et les conclusions sur l'activité.
- Un ou plusieurs rapports aux plans doivent être réalisés pour formaliser l'avancée du projet.

Les exercices de qualification / validation sont à intégrer dans le management du risque qualité. Par exemple, l'effort de qualification / validation peut se baser sur une analyse de criticité afin d'évaluer l'impact d'un local, d'un équipement, d'une utilité ou d'une méthode et de définir le besoin de qualification / validation. Les analyses de risques sont support de la rédaction des cahiers des charges et des besoin utilisateurs, en effet, le choix des tests à réaliser est alors déterminé par l'évaluation des modes de défaillance. L'ensemble des documents générés au cours des activités de qualification / validation est approuvé par du personnel compétent.

Les écarts au protocole observés pendant le processus de qualification / validation doivent être formalisés selon la gestion des déviations du site. Il est entendu par « déviation », tout événement ou résultat inattendu. Cet événement doit être documenté et complété selon les étapes suivantes avec suffisamment de détails pour permettre une évaluation et une investigation adaptées : identification, report, évaluation AQ, investigation de la cause première et des effets, mise en place des actions correctives et/ou préventives, clôture et suivi. Il peut s'agir d'un écart à une procédure ou instructions, à un procédé établi, à un système, aux spécifications, aux critères d'acceptation, ou à tout autre standard de conformité.

Les changements doivent être justifiés, documentés et approuvés par des personnes qualifiées. L'impact potentiel sur les exigences réglementaires doit être évalué. Il est entendu par « changement », toute modification prévue et planifiée. L'innovation, l'amélioration continue, le suivi qualité et les actions correctives et préventives suite aux déviations sont les raisons principales de changement. Un procédé de gestion du changement est un élément essentiel du système de gestion de la qualité pour tracer les changements et éviter les conséquences imprévues du changement.

Les données compilées doivent être vérifiées de façon appropriée afin de garantir leur intégrité. Elles sont intégrées dans un rapport qui est également approuvé. Les données issues des études de qualification / validation sont une source d'informations essentielles pour la mise en place d'une stratégie de contrôle du procédé de fabrication – garantie le contrôle de la qualité du produit fabriqué – et supportent fortement les inspections par les autorités.

Un système de gestion de la qualité efficace est destiné à faciliter l'innovation, l'amélioration continue et la communication entre les activités de développement pharmaceutique et les activités de fabrication. Il apporte la preuve documentée de la maîtrise de l'ensemble des activités liées à la fabrication d'un produit, incluant les activités de validation qui participent à la maîtrise et à la surveillance du procédé et de la qualité du produit.

II. Validation des procédés

Dans cette thèse, il est entendu par « procédés », un ensemble d'activités et de fonctions ayant une interaction entre elles, utilisant une variété d'actions, de méthodes et d'équipements définis afin de produire un résultat prédéterminé. La validation d'un procédé se présente souvent plus complexe et plus longue que les activités de qualification / validation présentées en partie I. En effet, en plus de la validation d'une méthode spécifique, les activités décrites précédemment sont souvent des prérequis de la validation d'un procédé. La validation de nettoyage, la validation d'un procédé de fabrication, la validation de conditionnement et la vérification du transport sont présentées dans cette seconde partie. Une validation de procédé comprend généralement trois essais consécutifs réussis avant de pouvoir conclure sur son état validé. Selon les BPF, le nombre d'exécutions de validation requises doit être déterminé par une justification de l'évaluation des risques. La démarche de validation d'un procédé consiste en la détermination et la catégorisation des paramètres critiques pouvant influencer la robustesse du procédé. La qualification du personnel intervenant, des locaux, équipements et méthodes analytiques utilisés sont des prérequis au déroulement d'une validation de procédé. Tout changement significatif apporté aux procédés validés doit être évalué. Les procédés et les procédures associées doivent être périodiquement soumis à une nouvelle validation critique en vue de confirmer leur aptitude à conduire aux résultats escomptés.

A. Validation du nettoyage

[5] annexe 15, [6] Ch.12.7, [22], [23], [24], [25]

Selon l'annexe 15 des BPF, il est reconnu que la validation du nettoyage est un processus long à définir et à réaliser. Un plan maître de validation spécifique à cet exercice est souvent nécessaire. Le nettoyage est une étape essentielle qui contribue à diminuer le risque de contamination avant toute utilisation d'équipements pour la fabrication d'un produit pharmaceutique. La validation du procédé de nettoyage permet de démontrer que le nettoyage est efficace et garanti que les contaminations résiduelles sont inférieures aux limites acceptables tolérées. Selon les BPF les opérations de nettoyage doivent être validées en vue de confirmer l'efficacité de la procédure de nettoyage pour chaque équipement en contact avec le produit. L'objectif de cette validation est de s'assurer que les teneurs limites en résidus de produits fabriqués, de produits de nettoyage et en contamination microbienne sont dans les limites préalablement établies. La validation du nettoyage se veut aujourd'hui axée en priorité sur la toxicité pour le patient. Dans le cas d'une chaîne de production multiproduits cette validation a également pour but d'assurer l'absence de contaminations croisées entre deux produits fabriqués. Bien que des essais de nettoyage soient déjà conduits à échelle du laboratoire (essais de solubilisation notamment), la validation du nettoyage est obligatoirement réalisée en simultanée des lots de production à échelle commerciale. De façon générale, jusqu'à ce que la validation des procédés de nettoyage soit complète, les équipements entrants en contact direct avec les produits doivent être dédiés à un seul produit ou doivent faire l'objet de contrôles systématiques appelés vérification de nettoyage.

1. Stratégie de validation du nettoyage

La validation du nettoyage dépend des produits (produit fini, matières premières, produits intermédiaires de fabrication), des équipements, des procédés (procédé de fabrication et procédé de nettoyage) et de l'environnement. Elle doit tenir compte des surfaces en contact direct avec le produit fabriqué, du risque de contamination croisée, du risque de contamination microbiologique (risque de prolifération de microorganismes et de présence/génération d'endotoxines), du risque de contamination par les agents de nettoyage et/ou de désinfection et du risque de contamination par l'environnement (microorganismes, particules).

L'effort de la validation de nettoyage est à adapter à l'activité de production du site industriel. Les critères d'acceptation sont à établir pour différents traceurs tel que la substance active (et éventuellement un produit de dégradation), les excipients, les agents de nettoyage et/ou de désinfection, les microorganismes et les endotoxines. Il peut être également nécessaire d'évaluer les résidus potentiels d'agents de maintenance (ex : agents de passivation, lubrifiants, paraffine...). Le critère d'acceptation des traceurs chimiques (substance active, excipients, agents de nettoyage...), est basé sur une évaluation toxicologique et pharmacologique. L'inspection visuelle sur l'ensemble de l'équipement reste un critère d'acceptation important pour évaluer l'efficacité du nettoyage, mais est à compléter par des techniques d'évaluation quantitatives.

La stratégie de validation du nettoyage se bâtit sur la base d'une évaluation déterminant les facteurs variables qui influencent le procédé de nettoyage. Des conditions *worst case* de nettoyage peuvent être définies en fonction de la difficulté de nettoyage en fin de campagne. L'avantage de réaliser une validation de nettoyage dans de telles conditions est qu'elle peut couvrir les campagnes de lots d'autres produits de difficulté de nettoyage inférieure et réduire ainsi le nombre d'essais réalisés. Ces conditions *worst case* permettent de mettre à l'épreuve le procédé de nettoyage afin de démontrer que même en conditions non idéales, le procédé est robuste. Des exemples de conditions *worst case* sont présentées ci-dessous :

- sur des souillures : tester une surcharge de contaminants ou un séchage excessif des surfaces de l'équipement souillé ;
- sur des détergents : tester une concentration minimale d'agents de nettoyage et/ou tester un temps de contact minimum des équipements avec les détergents ;
- sur la procédure de nettoyage : utilisation de paramètres de nettoyage restrictifs ;
- sur un nettoyage intercampagne, : tester un nombre de lot maximum pendant la campagne avant de réaliser un nettoyage ;
- sur un nettoyage inter-lot : tester le lot le plus long avant de réaliser un nettoyage.

Un produit *worst case* en termes de nettoyabilité est défini (produit le plus difficile à nettoyer. Il est choisi en fonction de sa forme galénique, de sa solubilité, de sa concentration, de ses différents composants, etc.) et un produit *worst case* en termes d'activité toxicologique / pharmacologique. Il est possible de conserver les deux où de n'en tester qu'un tout en conservant les critères d'acceptation basés sur le *worst case* en termes d'activité toxicologique

/ pharmacologique. L'utilisation d'agents factices sur la base d'une justification scientifique appropriée, doit montrer une difficulté de nettoyage au moins égale à celle du produit représenté et une méthode de souillure représentative. Il est à noter que si le produit que l'on cherche à tester présente un potentiel de prolifération microbiologique, l'agent factice doit également au moins lui être équivalent sur ce point. S'il est donc aujourd'hui préférable de réaliser la validation de nettoyage sur le produit *worst case* identifié, des agents factices peuvent être utilisés pour anticiper le développement de recettes de nettoyage avant le lancement des productions de routine, réaliser la validation d'un produit à faible fréquence de production ou encore d'anticiper la production de nouvelles formules sur le long terme.

Deux types de regroupements sont rencontrés ; le regroupement d'équipements identiques (tous les équipements sont strictement identiques et la validation peut se faire sur n'importe quel équipement de cette famille) et le regroupement d'équipements similaires (un équipement *worst case* est choisi sur la base d'une analyse de risque ou une approche type *bracketing* parmi des équipements similaires, c'est-à-dire de *design* proche). Le niveau d'automatisation des procédés de nettoyage doit être défini. En effet, un nettoyage automatisé (par un système de nettoyage en place) est plus robuste qu'un nettoyage manuel, opérateur dépendant. Un nettoyage manuel nécessite la mise en place de modes opératoires détaillés avec une formation et reformation du personnel à une fréquence justifiée ainsi qu'une traçabilité adaptée. Dans le cas des procédés automatiques la qualification des équipements et des utilités revêt une importance capitale. Les qualifications des utilités et des équipements, servent de base à la validation de nettoyage (par exemple sur la variabilité des paramètres critiques). Il est demandé que la plage normale d'utilisation des utilités et équipements soit validée.

2. Points de prélèvement et échantillonnage de la validation du nettoyage

Il existe deux types d'échantillonnages jugés acceptables par les autorités sanitaires : l'échantillonnage direct de la surface (écouvillonnage ou essuyage) et l'échantillonnage indirect (récupération par des solutions de rinçage). L'idéal consiste généralement à associer les deux méthodes, particulièrement dans le cas où certaines pièces d'équipement ne sont pas assez accessibles pour permettre un échantillonnage direct des surfaces. Les agences de santé attendent prioritairement des méthodes de prélèvements directs, les méthodes de prélèvements

indirects n'étant admises qu'en cas de difficulté à réaliser les méthodes de prélèvements directs. L'échantillonnage direct des surfaces par écouvillonnage permet d'atteindre les zones les plus difficiles à nettoyer et qui sont raisonnablement accessibles ce qui permet d'établir un niveau de contamination ou de résidus par aire de surface. Cette méthode est également adaptée pour les résidus qui sont secs ou insolubles. L'acceptabilité du matériel utilisé pour l'échantillonnage et du milieu d'échantillonnage sont à déterminer. Le choix du matériel d'échantillonnage influera sur la capacité à récupérer un échantillon de façon précise. Il importe de veiller à ce que le milieu d'échantillonnage et le solvant (utilisé pour l'extraction du contaminant) soient adéquats et faciles d'utilisation. L'échantillonnage indirect des surfaces, par solution de rinçage permet d'échantillonner une grande surface de même que des systèmes inaccessibles ou des systèmes qui ne peuvent être démontés en routine. Il faut toutefois tenir compte du fait que le résidu ou le contaminant peut être insoluble ou dissimulé dans l'équipement. Le résidu ou le contaminant recherchés doivent pouvoir être détectés directement dans le solvant pour valider le procédé de nettoyage. Le prélèvement sera alors réalisé dans le dernier cycle de rinçage de la méthode de nettoyage ou sur un rinçage supplémentaire (avec possibilité de réduire le volume et de choisir un autre solvant). Il est également possible de travailler par trempage et agitation pour les petites pièces.

Les points de prélèvement ou points de piquage sont issus d'un plan d'échantillonnage dont le rationnel scientifique doit être documenté. Ils doivent être choisis en cohérence avec une analyse de risque équipement/procédé de nettoyage (circulation des fluides, pression...), le design de l'équipement (taille, nombre de tuyauteries, ...), la criticité de nettoyabilité d'une zone (accessibilité), la nature des matériaux et la représentativité de l'échantillon par rapport à la zone prélevée et la surface du train d'équipement (la paroi d'une cuve représente la plus grande surface du train, ...). Les équipements doivent être et les surfaces, doit être maintenues. L'ancienneté des équipements la dégradation des surfaces doivent être maîtrisées (maintenance préventive). Il convient de s'assurer que la méthode de prélèvement (écouvillon et eaux de rinçage) permet une récupération suffisante des résidus de contamination identifiés (récupération communément acceptée lorsque >70%). Le taux de recouvrement dépend de la méthode de récupération, des matériaux prélevés (inox, verre ...), des surfaces de prélèvement, des volumes de prélèvement, du matériel de prélèvement (type d'écouvillon, matière, qualité des flacons, ...) et des solvants utilisés (qualité de solvant, température, ...). Des taux de recouvrement doivent être établis pour les deux types de prélèvements.

3. Critères d'acceptation de la validation du nettoyage

Les critères d'acceptation doivent considérer l'effet cumulatif potentiel des différents éléments des équipements utilisés dans le train d'équipements du procédé. La quantité de résidus maximale admissible dans la production suivante ou MACO (*Maximum Carry Over Allowable* ou limites maximales résiduelles) peut être rapportée au train d'équipements pour établir une Limite Acceptable par unité de Surface ou LAS (toutes les surfaces partagées entre plusieurs produits depuis la pesée des matières premières jusqu'au conditionnement du produit fini). Le MACO est calculé sur la base de données thérapeutiques ou encore toxicologiques. L'approche thérapeutique (approche du 1/1000 de la dose) considère que le risque est acceptable si l'activité pharmacologique de la substance active est divisée par 1000. L'approche toxicologique (approche basée sur le PDE ou *Permitted Daily Exposure*) se fonde sur la détermination d'une dose journalière jugée acceptable pour le patient. Cette PDE doit être établie par une personne ayant l'expertise et l'expérience requise. Le toxicologue prend en compte ; les données toxicologiques et thérapeutiques de la substance active, de ses produits de dégradation, des excipients selon leur toxicité et au besoin de leurs sous-produits de dégradation ; les différentes voies d'administration pour un train d'équipements donné, la plus petite dose administrée avec un effet de la substance active ; la pharmacocinétique ; le poids corporel minimal de la population cible ; la fréquence et la durée d'administration. D'autres données peuvent entrer en compte. L'objectif de cette valeur de PDE est de servir de support à la détermination d'une LAS au travers d'un calcul de recouvrement (voir le calcul ci-dessous pour une population cible).

$$PDE = \frac{NOAEL * \text{poids corporel}}{F1 * F2 * F3 * F4 * F5} \text{ en } \frac{\mu\text{g ou mg}}{\text{jour}}$$

Où :

NOAEL = dose testée la plus forte qui ne provoque aucun effet néfaste chez l'animal

F = facteur de pondération

F1 = prise en compte de la variabilité entre espèces animales

F2 = prise en compte de la variabilité entre individus.

F3 = prise en compte de la durée de l'étude de référence sur l'espèce animale retenue.

F4 = prise en compte de la sévérité des effets indésirables

F5 quand la NOAEL n'a pas pu être établie. La LOAEL (Dose testée la plus basse qui provoque un effet néfaste chez l'animal) est prise en compte.

Le calcul du MACO suppose que la contamination est uniformément répartie (dans la production suivante ou sur les surfaces des équipements partagés du train d'équipements).

Si plusieurs MACO peuvent être calculées, la valeur la plus restrictive (valeur la plus basse) est gardée pour établir la LAS. Le MACO doit donner des valeurs inférieures supérieures à ce qui a été quantifié comme visuellement détectable. Deux calculs de MACO sont présentés ci-dessous ; respectivement selon l'approche thérapeutique et selon l'approche toxicologique.

$$\text{MACO de A dans B} = \frac{1}{1000} * \text{LTD de A} * \frac{\text{SBS de B}}{\text{Max DD de B}} \text{ en } \frac{\mu\text{g}}{\text{mg}}$$

Où :

LTD de A = dose minimale pharmacologiquement active de la substance active A. Elle est donnée par la posologie ou peut être communiquée par un toxicologue.

SBS de B = la plus petite taille de charge

Max DD de B = la dose journalière la plus importante parmi tous les produits partageant l'installation

$$\text{MACO de A dans B} = \frac{\text{PDE de BW} * \text{SBS de B}}{\text{Max DD de B}} \text{ en } \frac{\mu\text{g}}{\text{mg}}$$

Où :

SBS de B = la plus petite taille de charge

Max DD de B = la dose journalière la plus importante parmi tous les produits partageant l'installation

PDE = PDE rapporté à la masse corporelle (BW) la plus faible de la population cible la plus à risque sur le train d'équipements partagés.

Sur la base du plus petit MCO calculé, le critère d'acceptation peut-être déterminer ainsi :

$$\text{Limite acceptable de surface} = \frac{\text{MACO}}{\text{surface totale partagée}} \text{ en } \frac{\mu\text{g}}{\text{cm}^2}$$

Pour les surfaces écouvillonnées :

$$\begin{aligned} \text{Critère d'acceptation en } \mu\text{g/écouvillon} \\ = (\text{LAS} * \text{surface écouvillonnée}) * \text{taux de recouvrement} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Critère d'acceptation en } \mu\text{g/mL} \\ = \frac{(\text{LAS} * \text{surface écouvillonnée})}{\text{volume de solvant}} * \text{taux de recouvrement} \end{aligned}$$

Pour les surfaces prélevées par rinçage :

$$\text{Critère d'acceptation en } \mu\text{g/mL} = \frac{\text{LAS} * \text{surface rincée}}{\text{volume de solvant}} * \text{taux de recouvrement}$$

Le risque lié à la contamination par les détergents et les désinfectants fait partie de la validation du nettoyage, les critères d'acceptation doivent être établis sur le même principe que le calcul du MACO pour les produits fabriqués. Il est également demandé de s'assurer que le procédé de nettoyage et le stockage n'est pas source de développement microbien. Des prélèvements de surface (par gélose de contact ou écouvillons) ou eaux de rinçage sont à réaliser. Les critères d'acceptation doivent être établis pour les deux types de prélèvement. Il n'est pas nécessaire de valider le taux de recouvrement pour ces méthodes. Le risque de contamination microbiologique incluant la présence éventuelle des endotoxines doit être évalué. La notion du risque microbiologique doit tenir compte de l'apport, de la multiplication/prolifération et de la diminution ou de la destruction des microorganismes durant le procédé de fabrication du produit mais aussi durant les temps de latence (temps de stockage).

4. Validation des temps de stockage des équipements

La validation inclut le procédé de nettoyage des équipements utilisés pour la fabrication des médicaments mais également les temps de stockage propre et sale des équipements pour vérifier l'absence de prolifération microbienne ou d'endotoxines. Tout stockage avant nettoyage (communément appelé *Dirty Hold Time*) et avant utilisation pour une production suite à nettoyage (communément appelé *Clean Hold Time*) nécessite d'être validé. Il est généralement observé un temps de latence entre la fin de la production et le début du nettoyage. Cette durée où les équipements sont conservés sales augmente le risque de croissance microbienne et peut rendre plus difficile le désincrustage des salissures pouvant influencer sur l'efficacité du nettoyage, on parle de validation du temps de nettoyage sale. De la même façon, il existe un temps de stockage des équipements propres avant utilisation pour une nouvelle production, on parle de validation du temps de nettoyage propre. En fonction des conditions de stockage (température, humidité...) et de la façon de stocker les équipements (en sachet, à l'air libre...), il y a des risques pour que l'équipement ne soit plus dans le même état de propreté qu'à la fin du nettoyage. L'absence de dépôt de poussières ainsi que l'absence de contamination microbiologique de l'équipement sont à vérifier. Cette durée doit être suffisamment longue pour permettre de stocker les équipements durant de longues périodes d'inutilisation (par exemple, durant les arrêts techniques). Sans cette validation, un nettoyage serait à réaliser avant chaque utilisation.

5. *Monitoring du procédé de nettoyage*

Le procédé de nettoyage est à réévaluer à intervalles définis. Une revue périodique incluant des vérifications de nettoyage, une revue des déviations, une revue des changements, une revue des procédures et formations associées sont à réaliser. Les méthodes manuelles sont à réévaluer à intervalles plus fréquents que les nettoyages en place. Les changements, qui requièrent une évaluation et potentiellement une revalidation, incluent par exemples :

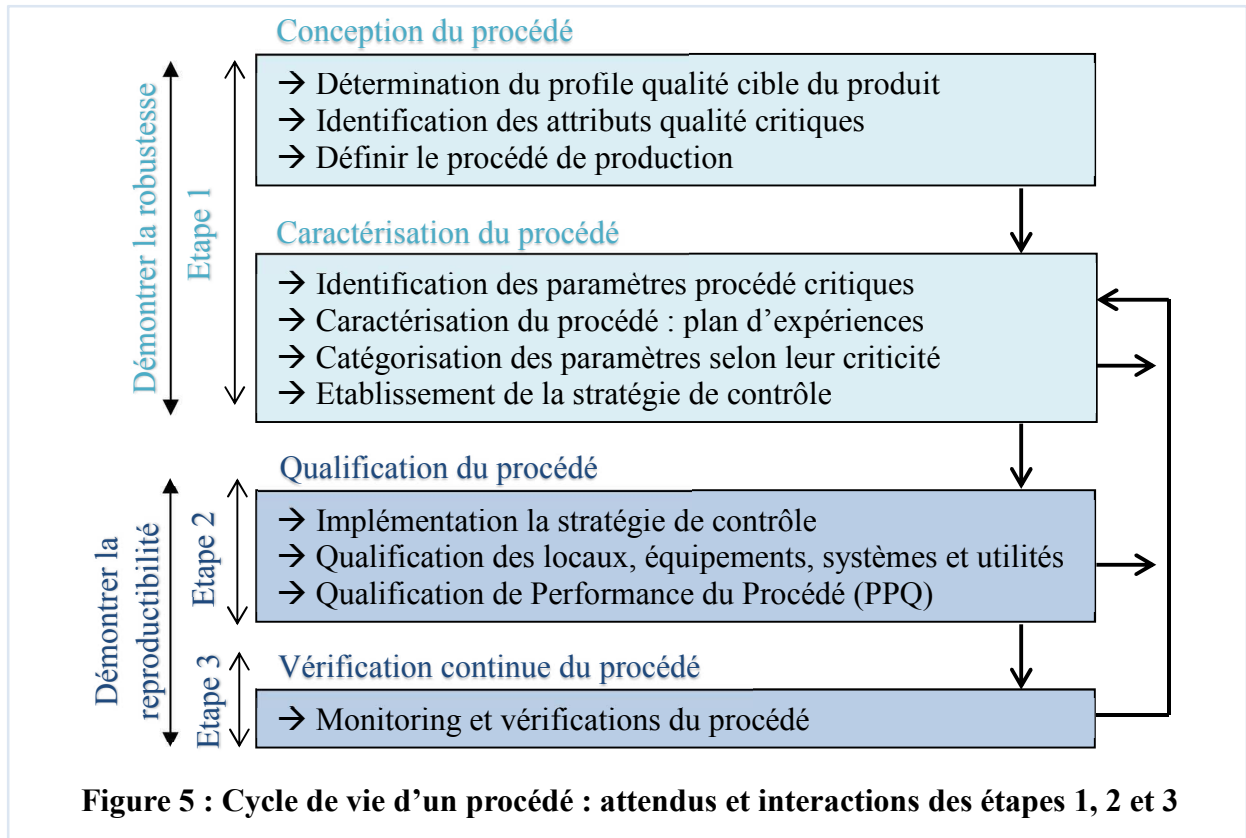
- changements du procédé de nettoyage,
- modifications de l'origine des matières premières ou modifications d'équipements,
- introduction d'un nouveau produit ou modification d'un procédé de fabrication,
- changements de la formulation des détergents ou nouveaux détergents.

B. Validation du procédé de fabrication

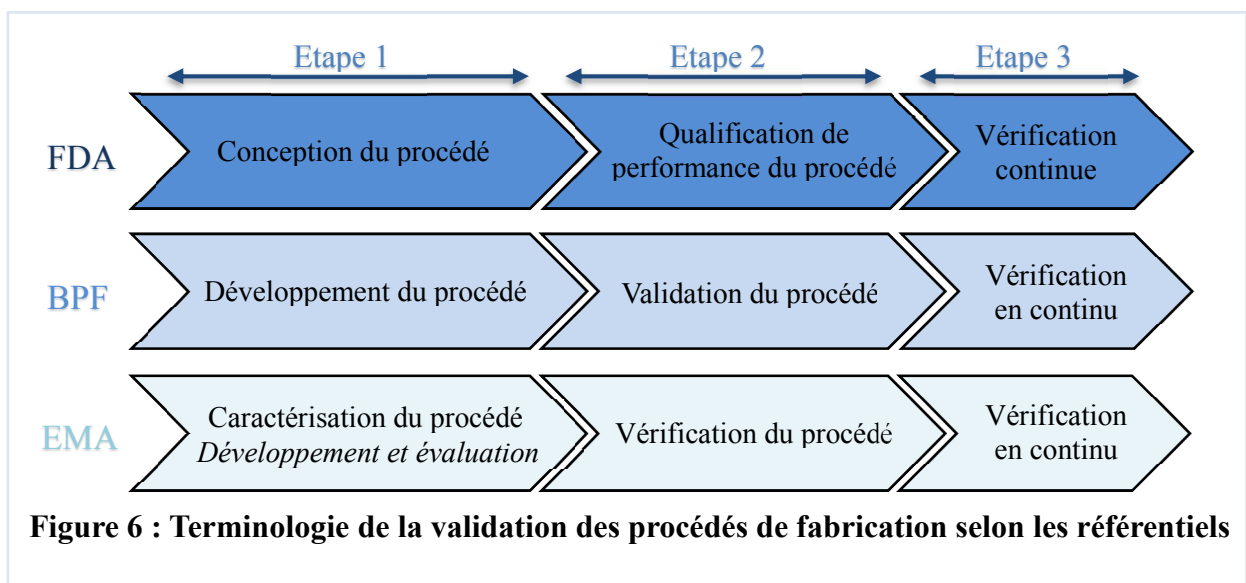
[5] annexe 15, [6] Ch.12.4 et Ch 12.5, [26], [27], [28]

La validation d'un procédé est décrite dans la « *Note for guidance process validation* » de l'EMA, dans directive FDA « *Process validation : general principles and practices* » et dans l'annexe 15 des BPF. Elle correspond à la collecte et à l'évaluation de données, de l'étape de la conception du procédé et tout au long de la production de routine. Elle permet, sur la base de preuves scientifiques, d'établir qu'un procédé est capable de délivrer un produit ou intermédiaire de qualité attendue de façon reproductible pendant tout le cycle de vie du produit et du procédé. Selon la nouvelle approche QbD pour *Quality by design* ou la Qualité par la Conception, le cycle de vie d'un produit commence dès la phase initiale de développement, comprend la phase de commercialisation et se termine à l'arrêt de celle-ci. Définie dans l'ICH Q8, elle se veut être une approche systématique du développement d'un médicament et vise à explorer les caractéristiques du produit, à explorer le procédé à ses limites et à identifier ses paramètres critiques. L'objectif étant d'assurer la qualité du produit sur une plage de valeurs et non sur une valeur cible. Le cycle de vie d'un procédé de fabrication se décline en 3 étapes. La première étape consiste en la conception et la caractérisation du procédé de fabrication (*Process Characterization* ou *Process Design*), la seconde étape consiste en sa qualification de performance (*Process Performance Qualification*), enfin, la dernière étape correspond au plan de vérification continu du procédé (*Continued Process Verification*). En cas de changements significatifs du procédé

(changement dans la technologie du procédé, addition ou suppression d'étapes dans le procédé, reformulation, etc.), les potentiels impacts sur ces trois étapes sont à évaluer et ces dernières peuvent être à réaliser de nouveau. Le cycle de vie d'un procédé de fabrication est présenté en *Figure 5*.



Bien que l'approche de validation des procédés de fabrication soit harmonisée, une terminologie différente est rencontrée selon les référentiels, voir *Figure 6*.



La validation du procédé de fabrication a pour objectif d'apporter la preuve documentée qu'un procédé, utilisé dans le cadre des paramètres établis et contrôlés, est capable de fonctionner efficacement et de manière reproductible pour produire un médicament répondant aux spécifications et caractéristiques préalablement déterminées. Il s'agit d'un projet complexe et continu qui se complète par une combinaison d'études, des exemples sont cités ci-dessous :

- études de caractérisation, robustesse (*Process Characterization* ou *Process Design*),
- qualification de performance du procédé (*Process Performance Qualification* ou PPQ),
- temps de latence (*holding time* et *cumulative holding time*),
- limite d'âge de la banque cellulaire (*Limit of In Vitro Cell Age* ou LIVCA),
- stockage, mélange, homogénéité et stabilité des milieux et tampons,
- mélange, homogénéité et stabilité des intermédiaires,
- nettoyage, stérilisation et sanitisation, des résines et membranes,
- durée de vie des résines et membranes,
- clairance virale et clairance des impuretés,
- homogénéité du remplissage du produit fabriqué,
- stockage, stabilité et étude de congélation-décongélation du produit fabriqué,
- intégrité des contenants,
- extractibles et relargables.

La validation d'un procédé se veut prospective. Elle peut être concomitante si dûment justifiée et le ou les lot(s) concerné(s) ne sont libérés qu'après avoir statué sur l'ensemble des données de validation afférentes à ce ou ces lot(s). La stratégie de validation est basée sur une analyse de risque prenant en compte le type de produit fabriqué et ses caractéristiques, les exigences réglementaires associées, les données obtenues sur le produit ou le procédé avant le début de la validation, la conception des équipements, des installations et leur qualification, la stratégie et le planning du projet.

1. Conception et caractérisation du procédé de fabrication

Le procédé de fabrication est conçu à partir des connaissances acquises pendant les activités de développement et de transposition à grande échelle et à échelle commerciale. Cette première étape de la validation d'un procédé de fabrication est réalisée à échelle du laboratoire qualifiée et représentative de l'échelle commerciale. Elle permet de développer la connaissance

du procédé en mettant en évidence les impacts de ses paramètres opératoires sur les attributs qualité de fabrication et du produit attendu. Le profil qualité attendu du produit (ou QTPP pour *Quality Target Product Profile*) est à définir. Il s'agit d'un résumé des caractéristiques qualités d'un produit qui doivent être démontrées pour assurer la qualité désirée en prenant en compte également la sécurité et l'efficacité du produit. Le *design* du procédé est basé sur des plans d'expérience afin de définir les paramètres critiques du procédé (ou CPP pour *Critical Process Parameter*). Les attributs qualité critiques (ou CQA pour *Critical Quality Attribute*) des matières premières (on parle aussi de CMA pour *Critical Material Attribute*), des produits intermédiaires ou du produit attendu sont identifiés et une analyse de risque est réalisée afin de définir les potentiels paramètres critiques du procédé (ou pCPP pour *potential Critical Process Parameters*) à étudier pendant les études de caractérisation. Enfin, les liens entre pCPP et CQA sont étudiés avec pour objectif de définir les paramètres du procédé ayant un impact sur les CQA. Les paramètres identifiés comme ayant un impact sur les CQA sont alors qualifiés de critiques et des intervalles dans lesquels ils peuvent varier sans avoir d'impact sur les attributs qualité critiques du produit sont déterminés. L'ensemble de ces intervalles permet de construire un espace de conception (*design space*). Les autres paramètres sont qualifiés de non critiques mais sont suivis pour assurer la performance et la reproductibilité du procédé. Les méthodes analytiques les plus appropriées pour suivre les CQA sont déterminées à cette étape. La qualification du procédé étant en principe conduite dans les conditions de fabrication de routine (c'est-à-dire aux valeurs cibles), ces études doivent permettre l'évaluation du procédé par des « tests aux limites » sur la qualité du produit ou des études de robustesse. Ces dernières permettent de définir et de justifier les plages normales d'utilisation (ou NOR pour *Normal Operating Ranges*) et les plages d'acceptation (ou PAR pour *Proven Acceptable Ranges*).

- Qualification des modèles à échelle réduite : cette étape préliminaire à la réalisation des études à petite échelle garantit la représentativité et la comparaison des résultats obtenus avec l'échelle commerciale. L'utilisation d'une petite échelle est souvent liée à une stratégie de réduction des coûts.
- Etudes de clairance virale : dans le cadre de productions issues de banques mammaliennes, il est obligatoire d'effectuer des études d'inactivation et d'élimination virale afin de démontrer la clairance virale du procédé de purification.

- Etude de clairance des impuretés, des extractibles et relargables : une évaluation de l'élimination des impuretés, des extractibles et relargables par les différentes étapes du procédé peut être menée à petite échelle avant d'être confirmée à échelle commerciale.
- Etudes sur les résines de chromatographie et des membranes : des études de stockage de résine, de nettoyage de résine et de durée de vie de la résine sont incluses dans la validation. Ces dernières peuvent être évaluées à petites échelles avant d'être confirmées à échelle commerciale (leur conditionnement n'est testé qu'à échelle commerciale).
- Etudes de stabilité : Afin d'établir des cibles, des études de stabilité de la lignée (cellulaire, microbienne...), des intermédiaires de procédé, du produit fabriqué, des études de congélation-décongélation ou autres études de stress si nécessaire pour les besoins du procédé ainsi qu'une première évaluation des temps de production (*cumulative holding time*) peuvent être réalisées à petite échelle puis seront démontrées à échelle commerciale.

Durant ces études à petites échelles, il est essentiel de développer la compréhension des sources de variations du procédé, leur détection et l'évaluation de leur étendue, la compréhension de leurs potentiels impacts sur le procédé et/ou le produit et de réaliser une analyse des risques de ces variations. Les équipements, les systèmes de mesure, l'environnement, les matières premières et le personnel peuvent être des facteurs de variabilité du procédé qui ne sont pas décelables sur des essais réalisés à petite échelle. La réalisation de lots techniques représentatifs du procédé industriel est donc recommandée pour estimer ces variabilités avant de démarrer l'étape 2 de qualification du procédé.

A l'issue de cette étape une première stratégie de contrôle du procédé servant de base pour l'étape de Qualification de Performance du procédé est attendue. Le degré de contrôle et de maîtrise des paramètres et attributs qualité identifiés est, sur la base des connaissances disponibles aux moments des études, en accord avec les risques sur le procédé et / ou le produit. Les points principaux de cette première étape sont résumés dans le *Tableau 8*.

Tableau 8 : Livrables de l'étape 1 de la validation du procédé de fabrication

	Attendus de l'étape de conception et caractérisation du procédé
Matières premières	<ul style="list-style-type: none"> - évaluation détaillée des attributs qualité critiques des matières - étude de stabilité - impuretés liées aux matières premières
Produits intermédiaires	<ul style="list-style-type: none"> - évaluation détaillée des critères d'acceptation des intermédiaires - stabilité physico-chimique des intermédiaires
Produit final	<ul style="list-style-type: none"> - attributs qualité (identité, activité, pureté, stabilité) - évaluation approfondie des attributs qualité critiques du produit - évaluation détaillée des spécifications du produit fabriqué
Equipements/installation	<ul style="list-style-type: none"> - étude de stockage, nettoyage et durée de vie des résines de chromatographie et des membranes
Procédé	<ul style="list-style-type: none"> - <i>flowchart</i> détaillant les étapes du procédé - qualification de la petite échelle - évaluation détaillée des paramètres critiques du procédé incluant les plages normales d'utilisation et les plages acceptables - plan d'échantillonnage - choix de méthodes d'analyse pertinentes - description des liens fonctionnels entre les attributs qualité des matières premières, du produit et les paramètres du procédé - études de clairance, étude sur les extractibles/rechargables - estimation du temps entre les étapes de fabrication du procédé - identification des sources de variation des étapes de procédé - détermination de critères d'acceptabilité et d'indicateurs de performance du procédé incluant les méthodes statistiques pour évaluer la variabilité intra et inter lots - première stratégie de contrôle du procédé

L'étape 2 ne peut débuter qu'une fois l'ensemble des conclusions de ces études documentées. Dédits des expériences précédentes et des études de développement, les paramètres et attributs sont à réévaluer dès que de nouvelles informations sont disponibles entraînant également la mise à jour de la stratégie de contrôle.

2. Qualification de Performance du procédé de fabrication

Après sa caractérisation, le procédé est évalué afin de déterminer s'il est capable de délivrer un produit de qualité attendue et de façon reproductible (étape 2). La qualification de performance du procédé implique la collecte de données sur un nombre suffisant de lots de production afin de prouver la maîtrise du procédé. S'il est commun de réaliser trois lots pendant la qualification de performance du procédé, le nombre de lots étudiés est désormais à argumenter. Le nombre de lots peut dépendre de plusieurs facteurs, sur la base des principes de gestion qualité des risques incluant la complexité du procédé, son niveau de variabilité et la quantité de données expérimentales et/ou la connaissance du procédé disponible au moment de l'étude. L'objectif de la qualification est d'évaluer la stratégie de contrôle définie dans l'étape de caractérisation afin de déterminer si le procédé est reproductible sur la fabrication de lots à échelle commerciale.

La qualification des locaux, des équipements, des utilités et des systèmes ainsi que la validation des méthodes analytiques utilisées sont des prérequis à la qualification de performance du procédé. Les phases de validation de nettoyages et de stérilisation de ces équipements sont également effectuées avant l'étude. La qualification de performance du procédé est accompagnée par des tests complémentaires et par un plan d'échantillonnage renforcé conçu pour démontrer la reproductibilité, la cohérence et la maîtrise à travers et entre les différents lots impliqués dans la qualification de performance. Les lots fabriqués lors de la qualification de performance du procédé sont identiques et de même taille que les lots commerciaux. Ils sont réalisés avec du personnel de production formé, avec les paramètres du procédé approuvés et des équipements définis pour les production de routine.

Trois stratégies de qualification du procédé peuvent être réalisées, l'approche de qualification à la cible dans des conditions normales de fabrication, l'approche *worst case* et l'approche matricielle.

Durant la validation de procédé, il peut ne pas être nécessaire d'explorer l'intervalle complet des paramètres opératoires à l'échelle commerciale si les données générées lors de la conception du procédé ou toute autre explication scientifique permettent de le justifier. Les études de robustesse réalisées pendant l'étape 1 de conception et de caractérisation du procédé permettent d'évaluer le procédé aux bornes des intervalles opératoires, donc de supporter la

réalisation de la qualification à la cible. Cette qualification de procédé est conduite dans les conditions opératoires normales de fabrication (c'est-à-dire aux valeurs cibles) de manière à évaluer la variabilité du procédé attendue sur le procédé de routine.

Dans le cas où les données de l'étape 1 de conception et caractérisation du procédé sont incomplètes, de nouvelles données peuvent être générées sur des lots de validation pour évaluer la variabilité du procédé à ses limites. Ces configurations *worst-case* consistent en une combinaison de paramètres aux bornes représentatives du cas le plus défavorable pour un attribut qualité donné du produit. Cette configuration n'est possible que lorsque le nombre de paramètres est limité. Dans la mesure où elle engage des lots commerciaux, et où elle n'est pas représentative des conditions de fabrication de routine, cette approche de validation n'est pas privilégiée. Elle peut en revanche être utilisée pour des lots non commerciaux, par exemple pour la validation de préparation et stockage des solutions.

Cette approche est de deux types et doit être dûment justifiée : l'approche famille et l'approche « encadrement ». L'approche « famille » est appropriée pour les solutions de même composition qualitative et qui peuvent être regroupées. Une solution sera désignée, sur la base d'arguments scientifiques, dans le but de représenter les caractéristiques communes du groupe. La validation de la solution désignée permet de co-valider l'ensemble des éléments de la famille. C'est le cas aussi pour des équipements identiques, lorsque l'équivalence des équipements a été démontrée, notamment lors de la qualification de ces équipements. L'approche « encadrement » est appropriée pour valider les étapes d'un procédé en utilisant les extrêmes des variables des étapes considérées, par exemple lors de la validation de stockage de solutions dans plusieurs tailles de poche.

La réussite de la validation du procédé repose sur la conformité aux critères d'acceptation prédéfinis. Les critères d'acceptation de la validation de procédé contiennent à minima les CQA, les CPP et les analyses libératoires. Les autres analyses et contrôles apportent des preuves scientifiques dans le but de démontrer que le procédé est robuste et permettent d'acquérir une meilleure connaissance du procédé et du produit comme : les attributs qualité (par exemples l'identité, l'activité et la pureté), les paramètres procédé (par exemples le pH, la température, le débit, le temps, la pression, les conditions opératoires), l'homogénéité, le profil d'impuretés liées au produit et liées au procédé, la charge microbienne ou virale, le rendement, la stabilité...

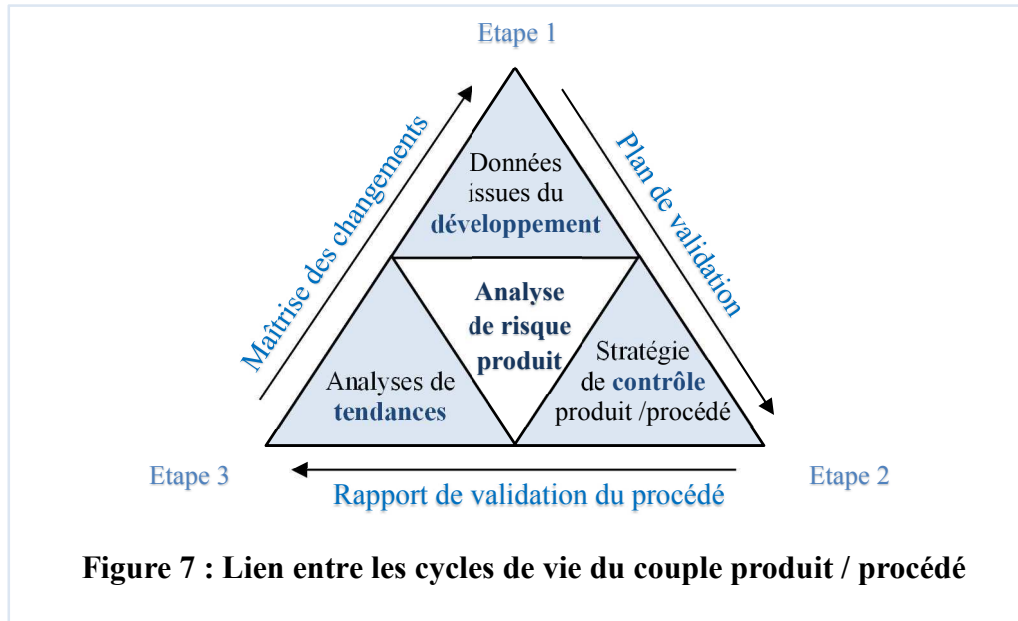
La revalidation d'un procédé ne dépend pas du temps écoulé depuis la validation mais des changements effectués sur celui-ci. En effet, il est nécessaire de revalider lorsque des changements significatifs ont été opérés sur le procédé ou sur un des équipements utilisés pour réaliser celui-ci. Des changements mineurs qui individuellement ne requièrent pas de requalification peuvent affecter l'état validé du procédé au cours du temps. Cette évaluation est réalisée dans le cadre de la revue annuelle produit et de la vérification continue du procédé. Elle peut donner lieu à l'exécution d'une validation spécifique.

La stratégie de contrôle et les conclusions de l'étude de performance du procédé sont documentées avant de débiter l'étape 3 de vérification continue du procédé. Le rapport de Qualification de Performance du Procédé (PPQ) est attendu avant le passage en phase commerciale et fait partie des documents requis pour le dépôt du dossier réglementaire.

3. Vérification continue du procédé et cartes de contrôle [29]

La vérification continue du procédé est un programme de management du cycle de vie basée sur la maîtrise statistique pour assurer que le procédé de fabrication reste capable et sous contrôle. Ce programme de contrôle est réalisé à travers une collecte, une analyse et une évaluation systématique des données liées aux produits et / ou aux procédés et à travers les actions prises. En effet, le cycle de vie du procédé décrit en *Figure 5* est intimement lié au cycle de vie du produit (voir *Figure 7*). L'*Annexe 3 : Validation du procédé de fabrication au travers du cycle de vie du produit* présente le parallèle entre la validation du procédé de fabrication et le cycle de vie du produit.

La vérification continue du procédé permet d'assurer le maintien de l'état validé et la maîtrise du procédé lors de la fabrication des lots de routine. Elle a pour objectif de confirmer que le procédé de fabrication des lots commerciaux est capable et sous contrôle, d'anticiper les potentiels problèmes qualité et les dérives, de faciliter la compréhension du procédé sur les différents sites et d'identifier des axes d'amélioration du procédé.



La stratégie de contrôle du procédé est un panel de contrôles et d'analyses préétablis. Elle est basée sur les connaissances acquises sur le produit et sur le procédé et garantit la performance du procédé, la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit. Les contrôles et analyses peuvent inclure les paramètres et attributs liés aux contrôles et analyses en cours de fabrication et aux analyses libératoires du produit fabriqué. La stratégie de contrôle est partie intégrante du système qualité du Vérification Continue du Procédé (ou CPV pour *Continued Process Verification*). Il s'agit d'un système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit qui se construit et s'applique à tous les stades de son cycle de vie. Les objectifs principaux de la stratégie de contrôle sont :

- d'identifier et d'analyser les paramètres et attributs pour vérifier que les opérations à tous les stades de fabrication sont continuellement dans une phase de maîtrise (c'est-à-dire maintenus dans des limites et critères définis),
- de garantir le respect des CQA du produit fabriqué,
- d'identifier les sources de variation affectant la performance du procédé et la qualité du produit afin de mettre en place des activités d'amélioration continue qui permettraient de les réduire ou de les maîtriser.

Les décisions sur le procédé sont faites en fonction du développement de la stratégie de vérification continue du procédé. Cette dernière planifie les données sur lesquelles sont réalisées des analyses de tendances, pour quelles étapes, quand et comment, comment les analyses de tendances sont évaluées, quand et sur quoi une décision doit être prise.

Les analyses de tendances incluent :

- Les données de sorties du procédé, les contrôles en cours (ou IPC pour *In Process Control*), les spécifications intermédiaires, les attributs qualité critiques (CQA) qui représentent la performance moyenne du procédé.
- Les paramètres d'entrée du procédé, les changements, les attributs critiques des matières et les paramètres environnementaux qui pourraient avoir un impact sur la qualité finale du produit.

Toutes les opportunités d'amélioration du procédé identifiées à travers la vérification continue sont tracées selon la procédure de gestion des changements de l'entreprise, en incluant une évaluation réglementaire de l'impact du changement sur les dossiers d'enregistrement.

C. Validation du conditionnement

[5] annexe 15, [8], [9], [21] et [30]

L'ICH Q8R2 spécifie que le choix et la compatibilité des matériaux de l'emballage primaire ainsi que le système de fermeture du contenant doivent être justifiés et assurer l'intégrité du contenant tout autant que la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit. L'ICH Q9 donne des précisions quant à la gestion du risque qualité concernant l'intégrité du système de fermeture du contenant ainsi que son étiquetage. La validation du conditionnement peut être étudiée seule (en pensant à intégrer une simulation des effets du transport) ou de façon concourante avec la validation du transport. En effet, le transport doit garantir qu'il ne remet pas en cause le maintien de l'intégrité du contenant puisque celle-ci doit être assurée pendant tout le stockage (à évaluer pendant les études stabilité) et durant tout le transport du produit (à étudier en simulant les effets du transport ou en transport réel), jusqu'à l'ouverture des bouteilles. Plusieurs stratégies sont possibles et complémentaires :

- Valoriser les tests d'intégrité du contenant réalisés par le fournisseur ;
- Réaliser un *dye test* après remplissage afin d'assurer l'intégrité du système de fermeture des bouteilles en sortie de production ;
- Réaliser un *Media Fill Test* (MFT ou TRA pour Test de Remplissage Aseptique) afin de simuler le remplissage aseptique avec du milieu de culture ;
- Réaliser un suivi de la biocharge et des endotoxines post-transport afin d'assurer que le transport n'a pas d'impact sur l'intégrité du système de fermeture des bouteilles.

La qualification des équipements entrant notamment dans le conditionnement primaire peut avoir un impact direct sur l'intégrité de l'emballage donc sur la qualité du produit. Ces derniers doivent donc être qualifiés. Il est demandé que leur qualification soit faite aux limites basses et hautes des paramètres définis comme critiques dans le procédé de conditionnement (débit de remplissage, température, pression de scellage etc.).

La validation du conditionnement doit être décrite et documentée. Le personnel intervenant est formé aux activités réalisées et le statut qualifié des équipements est maintenu. Une vérification périodique du procédé de conditionnement doit être établi.

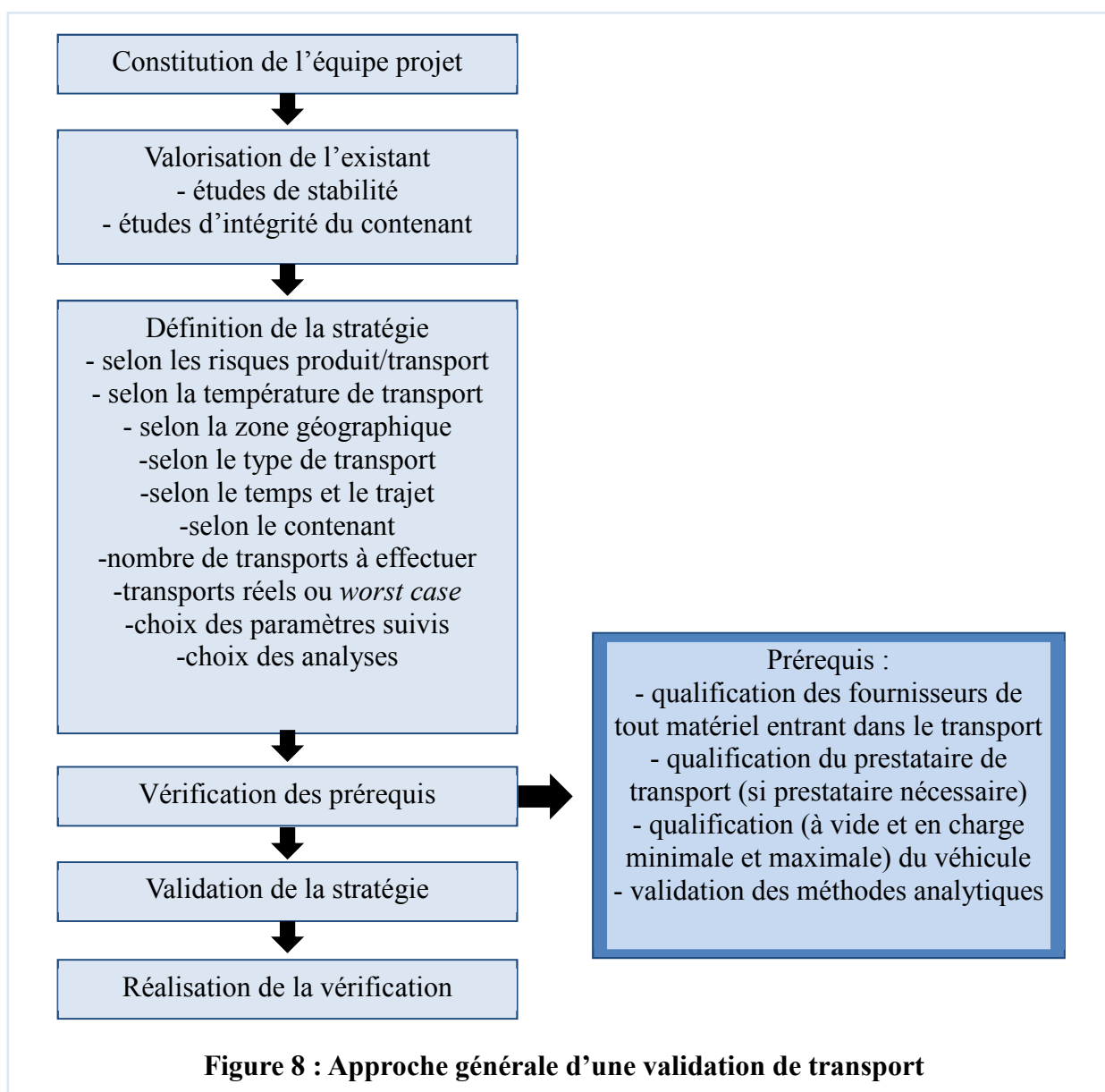
D. Vérification du transport

[5] annexe 15, [8], [9], [21] et [30]

L'objectif de la vérification du transport est de prouver que le transport est robuste et répond aux spécifications préétablies. Une vérification de transport bien conduite permet une meilleure connaissance du procédé de transport et une diminution des risques de non conformités liées au transport. En amont de la vérification du transport, l'industriel se doit de connaître le comportement du produit aux variations de température pour développer des solutions en adéquation avec les besoins mis en évidence lors de ces études préalables ou concomitantes pour assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit. Le but étant d'optimiser le transport et de réduire les coûts en se concentrant sur le contrôle des aspects critiques du transport vis-à-vis du produit transporté. Une fois les variables du transport et contrôles associés identifiés, une évaluation des risques que peuvent avoir les conditions non contrôlées de ces variables est définie.

Les Bonnes Pratiques de Distribution (BPD) encadrant le transport des produits pharmaceutiques, des dispositifs médicaux et autres produits de santé s'étoffe de plus en plus et fixe les exigences réglementaires et objectifs qualité à atteindre. L'ICH Q5C rappelle que la stabilité du produit, les conditions de stockage (température, humidité, lumière) et l'intégrité du contenant doivent également être suivis lors du transport. Il est à noter qu'il est possible de combiner la validation du conditionnement et la vérification du transport (voir § ci-dessus).

L'annexe 15 des BPF reconnaît que la validation du transport est une activité complexe comprenant de nombreuses variables et préconise la surveillance et l'enregistrement permanents de toute condition environnementale critique à laquelle le produit peut être soumis. Elle amène à définir clairement les voies de transport prévues en routine ainsi qu'à surveiller et enregistrer les paramètres ayant une potentielle influence sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit, telles que les variations saisonnières. Le choix de paramètres pertinents est basé sur une évaluation des risques). La *Figure 8* présente la démarche générale de la mise en place d'une vérification du transport.



III. Exemple de mise en œuvre ; présentation des principales étapes de validation d'un procédé de fabrication d'un anticorps monoclonal

Cette dernière partie a pour objectif de rentrer davantage dans le détail de la mise en œuvre d'une activité complexe de validation avec un exemple (non réel) de la validation du procédé de fabrication d'un anticorps monoclonal X, issu de cellules mammifères. Ce procédé est validé selon l'approche *Quality by Design* (Qualité par la conception) conseillée par les autorités. Un schéma simple du procédé de fabrication est présenté en *Figure 9 : Informations relatives au procédé de fabrication de l'anticorps monoclonal X*.

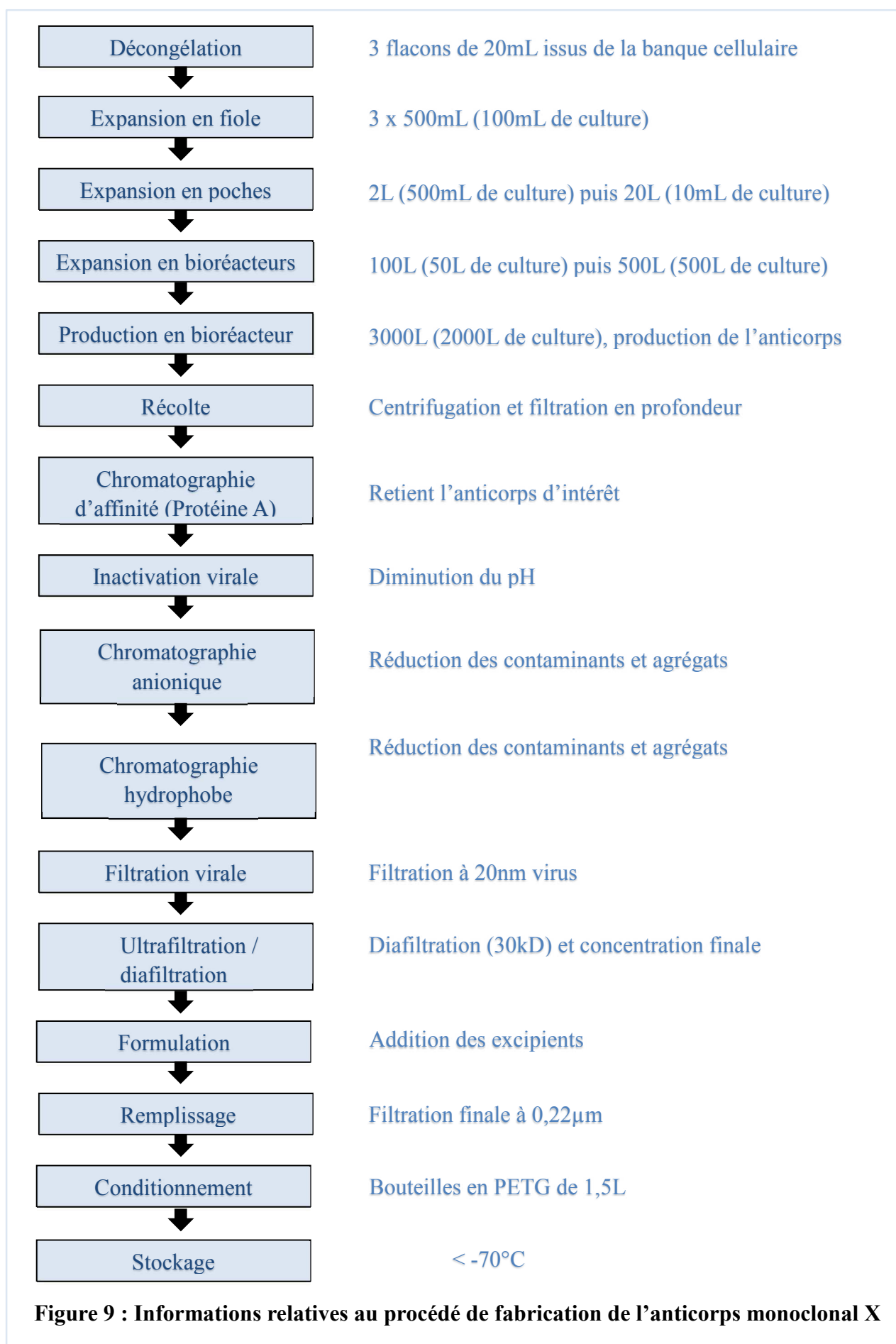


Figure 9 : Informations relatives au procédé de fabrication de l'anticorps monoclonal X

A. Conception et caractérisation du procédé (étape 1 de la validation du procédé de fabrication)

1. Gestion du risque dès la conception du procédé de fabrication

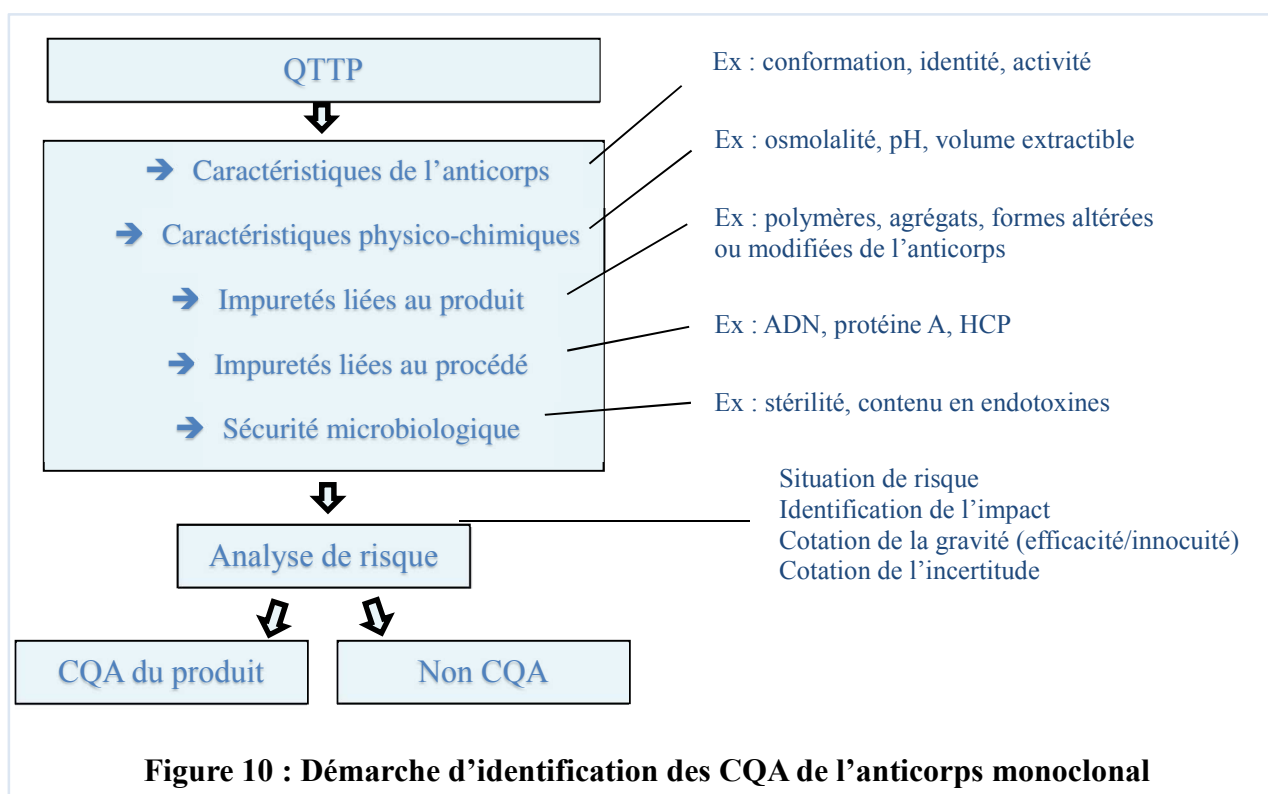
L'étape de conception / caractérisation du procédé a pour objectif de définir une stratégie de contrôle initiale disponible pour mise en application lors de l'étape 2 de validation du procédé. Cette première étape se base essentiellement sur la détermination des Attributs Qualité Critiques du produit (ou CQA pour *Critical Quality Attributes*), des Paramètres Critiques du Procédé (ou CPP pour *Critical Process Parameter*) et sur l'influence potentielle de ces derniers sur les CQA.

Le profil qualité attendu du produit (ou QTPP pour *Quality Target Product Profile*) obtenu lors de la caractérisation du produit (par des essais précliniques et cliniques) permet l'identification des CQA. Un exemple de QTPP est présenté en [Tableau 9](#).

Tableau 9 : Informations relatives au QTPP de l'anticorps monoclonal X

Cible	Description
Conception de la molécule	Molécule non glycosylée de 379 acides aminés et trois ponts disulfures. Poids moléculaire attendu à 42.12 kDa (basé sur la structure primaire). La séquence présente des sites sensibles aux oxydations et déamidation. D'autres sites présents sont susceptibles d'être acétylés ou tronqués
Lignée cellulaire	Cellules CHO (<i>Chinese Hamster Ovary</i>)
Substances relatives	Formes fragmentées, oxydées, déamidées, tronquées, agrégées et acétylées
Conservation	60 mois en envisagée pour ce produit à < -70°C, moins de 48 mois à 25°C
Forme galénique	Liquide, solution pour injection
Dosage	Dose cible de 2µg/Kg. La dose clinique exacte est à calculée selon le poids du patient. Pour les études cliniques, la dose demandée est de 60µg/3mL
Voie administration	Injection intra-articulaire
Contenant final	Flacon de capacité 3mL en PETG, bouchon en bromobutyl scellé
Biocompatibilité	Tolérance au site d'injection
Impuretés et contaminants	Produit stérile. Niveau d'endotoxines attendu < 50EU/mg. Seuils de sécurité des contaminations particulières, dégradation et impureté doit être respectés
Stockage	< -70°C

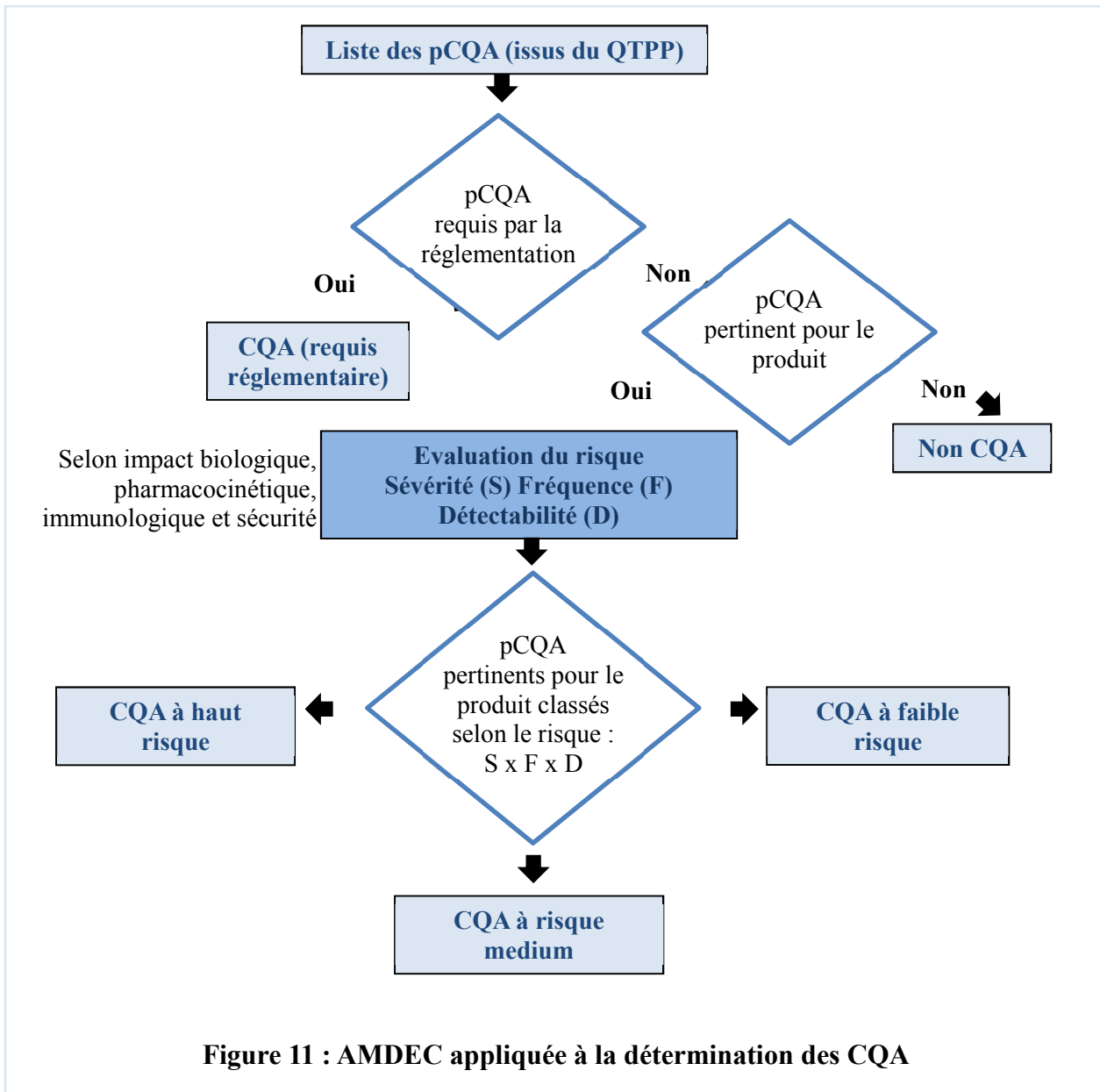
Sur la base du QTPP, une analyse de risque peut être réalisée afin d'identifier les CQA. Une schématisation de cette étape est présentée en *Figure 10* et la démarche de l'analyse de risque est décrite selon la méthode AMDEC en *Figure 11*. A noter qu'il n'est pas attendu d'analyse de risque sur des CQA correspondant à des requis réglementaires.



A l'issue de cette analyse de risque présentée ci-dessous, les CQA déterminés à haut et moyen risques doivent pouvoir être suivis directement et/ou quantitativement par des méthodes spécifiques validées. Les facteurs et paramètres procédé pouvant les influencer sont à étudier. Un extrait de résultats d'une analyse de risque de CQA est présenté en *Tableau 10*.

Tableau 10 : Extrait de résultats suite à une analyse de risque de CQA

CQA	Criticité	Méthode analytique proposée
Oxydation	Risque haut	Peptide mapping UPLC
Fragmentation	Risque haut	SDS PAGE ou CE-SDS
Agrégation	Risque moyen	SE-HPLC
Ponts disulfures	Risque moyen	Peptide mapping/MS non réduit
Glycation primaire	Risque bas	Peptide mapping/MS
Déamidations	Risque haut	icIEF ou IEX-HPLC



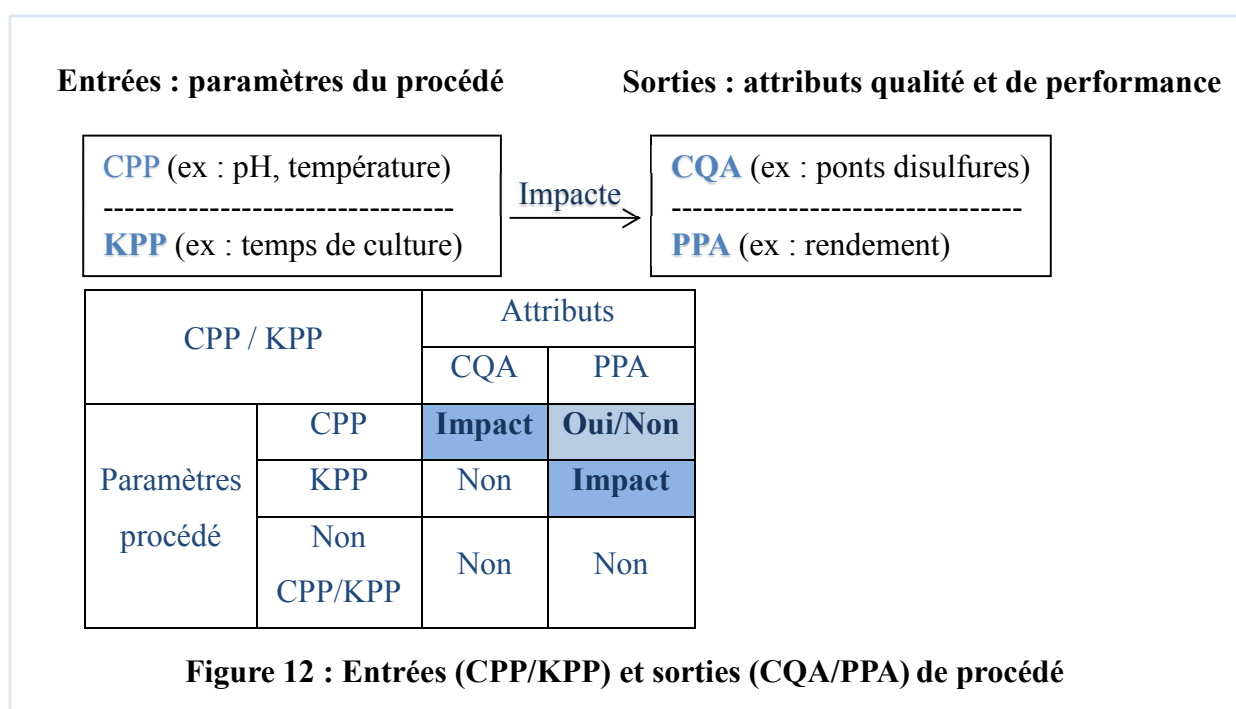
A l'image de l'analyse de risque réalisée sur les attributs qualité du produit dans le but de déterminer les CQA du produit, une analyse de risque (selon la méthode AMDEC) est réalisée sur les Paramètres Procédés (ou PP pour *Process Parameters*) afin de déterminer les potentiels Paramètres Procédé Critiques (ou pCPP pour *potential Critical Process Parameters*). Elle est principalement établie sur la base de données issues de tests à échelle laboratoire pour étudier l'influence des paramètres sur le procédé et sur des données historiques des lots déjà réalisés (échelles laboratoire et échelle commerciale), ainsi que sur la littérature. La démarche de l'analyse de risque des paramètres du procédé est présentée en *Figure 13*. Elle est suivie d'une étude qui évalue les liens entre les entrées et les sorties (voir *Figure 12*) du procédé de fabrication afin de déterminer les Paramètres Critiques du Procédé (ou CPP pour *Critical*

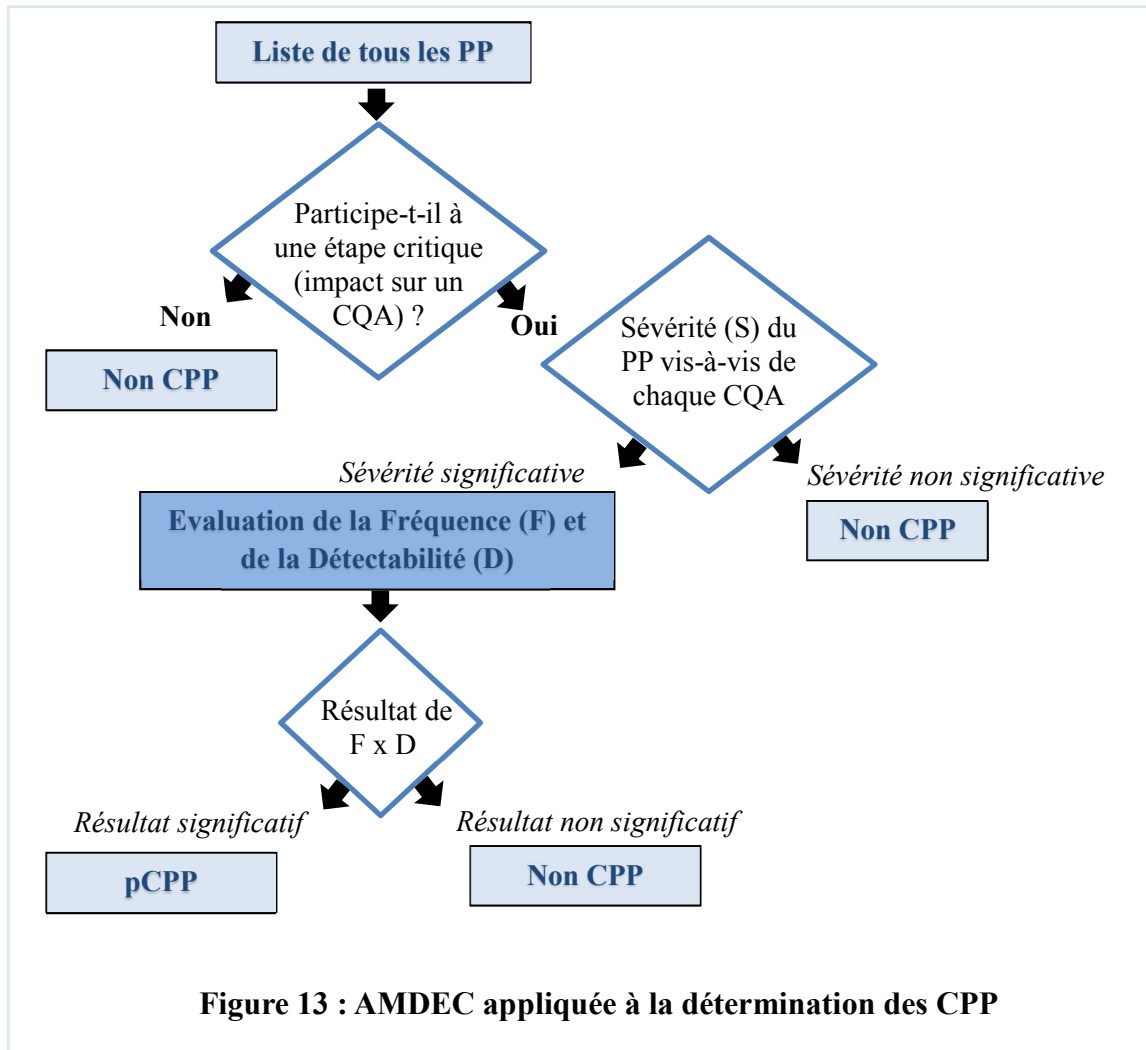
Process Parameters) et les Paramètres de performance clé du Procédé (ou KPP pour *Key Process Parameters*), c'est-à-dire, respectivement, les paramètres du procédé de fabrication qui influencent les CQA du produit et les paramètres du procédé de fabrications qui influencent les Attributs de Performance du Procédé (ou PPA pour *Process Performance Attribute*). Un extrait de résultats d'une analyse de risque des CPP est présenté en *Tableau 11*.

Tableau 11 : Extrait de résultats suite à une analyse de risque de CPP/KPP

Étapes du procédé	Paramètre	Classification
Production en bioréacteur	pH 7.2 +/- 2	CPP
Production en bioréacteur	Température 37 +/- 1°C	CPP
Chromatographie d'affinité	Charge, chromatogramme et temps d'éluion	KPP
Ultrafiltration/diafiltration	Charge et surface de la membrane, flux et pression	KPP

Une analyse de risque basée sur le même schéma est également réalisée à partir de l'ensemble des non CPP afin d'en déterminer les paramètres qui ont une influence sur la performance de celui-ci, on parle alors de KPP et de non KPP (définition entre CPP et KPP définie en *Figure 12*).





Ces analyses de risque préalables permettent de réaliser une étude de caractérisation du procédé. Cette étude a pour objectif de déterminer les CPP ayant des impacts sur les CQA et de conclure sur des plages d'acceptation des CPP, c'est-à-dire de conclure sur des plages d'utilisation des CPP n'ayant pas d'impact sur les CQA. Cette étude de caractérisation nécessite de nombreux tests et la réalisation de plusieurs lots. Représentant un coût conséquent, elle est souvent réalisée à petit échelle. Afin que les conclusions de cette étude réalisée à petite échelle soient applicables à l'échelle commerciale, la preuve de sa représentativité vis-à-vis de l'échelle commerciale doit être apportée : on parle de qualification de la petite échelle.

2. Qualification de la petite échelle et étude de caractérisation

Les études support à la validation de procédé peuvent se faire à échelle commerciale (échelle de référence) ou à petite échelle (échelle laboratoire). Cela dépend de la pertinence du modèle utilisé et de la nature de l'étude (voir *Tableau 12*).

Dans le cas où des études à échelle du laboratoire sont réalisées, la pertinence et la représentativité du modèle sont à démontrer. Toute divergence entre le modèle considéré à échelle du laboratoire et celui utilisé à échelle finale sont à évaluer, notamment en termes d'impact sur les résultats de l'étude. Les études réalisées à échelle laboratoire peuvent inclure des études prospectives dans le cadre de la détermination de la durée de vie des résines, du temps de stockage des produits intermédiaires et de la stabilité des solutions utilisées dans le procédé. La réalisation d'études à échelle laboratoire est envisagée lorsque l'utilisation de l'échelle finale n'est pas réalisable. Le cas le plus fréquemment rencontré est l'étude de clairance virale afin d'éviter d'introduire des virus dans l'environnement de production commerciale.

La qualification de la petite échelle consiste en la réalisation de plusieurs lots (nombre à définir) à petite échelle en parallèle de plusieurs lots réalisés à échelle commerciale. Le nombre de lots à réaliser est déterminé selon le recul et les connaissances accumulées sur le procédé de fabrication. L'objectif de cette étude est de comparer les résultats obtenus sur les CQA, CPP et KPP préalablement déterminés par le moyen d'analyses de risques, de données obtenues en recherche et de littératures. Le procédé à petite échelle est réalisé selon les plages normales d'utilisation du procédé à échelle commerciale. Les méthodes analytiques utilisées sont validées et, si possible, l'ensemble des contrôles analytiques des deux échelles sont réalisés par le même laboratoire afin d'éviter tout biais supplémentaire et de ne conclure que sur la représentativité ou non de la petite échelle vis-à-vis de l'échelle commerciale.

Des adaptations sont souvent nécessaires à la réalisation du procédé à petite échelle. L'ensemble des écarts constatés entre les deux échelles de production avant la réalisation de l'étude de qualification font l'objet d'une analyse de risque dont le but est d'identifier au préalable les biais attendus. Tous les équipements, consommables, matières, paramètres, contrôles et méthodes analytiques sont listés et comparés. Des exemples d'adaptation de la petite échelle vis-à-vis de l'échelle commerciale sont présentés en *Tableau 13*.

Tableau 12 : Etudes de validation et échelles correspondantes

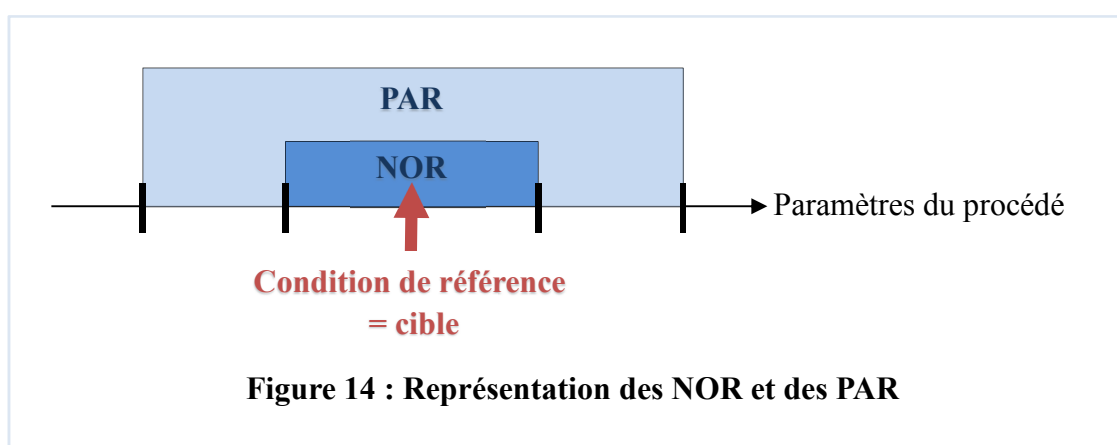
Etudes de validation	Echelle utilisée	
	Echelle laboratoire	Echelle finale
Etude de caractérisation	Oui <i>(pour établir les NOR/PAR)</i>	Oui <i>(sur lot non commercial)</i>
Qualification de performance	Non	Oui
Temps de latence lors de la production (<i>holding time</i>)	Oui <i>(pour évaluer la stabilité physico-chimique)</i>	Oui <i>(stabilité physico-chimique et microbiologique)</i>
Stabilité de la lignée cellulaire	Oui <i>(pour établir une cible)</i>	Oui <i>(pour vérification)</i>
Mélange des solutions et intermédiaires	Non <i>(car lié aux équipements)</i>	Oui <i>(lié aux équipements)</i>
Stockage des solutions	Oui <i>(pour évaluer la stabilité physico-chimique)</i>	Oui <i>(stabilité physico-chimique et microbiologique)</i>
Homogénéité de remplissage	Non	Oui
Clairance virale	Oui	Non
Clairance des impuretés (procédé + extractibles/relargables)	Oui <i>(évaluation)</i>	Oui <i>(confirmation)</i>
Stockage des résines et membranes	Oui <i>(évaluation)</i>	Oui <i>(confirmation)</i>
Stockage/nettoyage/sanitisation des résines et des membranes	Oui <i>(aspects testés lors de test sur la durée de vie)</i>	Oui
Durée de vie des résines/membranes	Oui <i>(pour établir une cible)</i>	Oui <i>(en concomitant pour définir la limite)</i>
Etude de congélation	Oui <i>(pour établir une cible)</i>	Oui <i>(pour vérification)</i>
Intégrité des contenants	Non	Oui <i>(peut être testé lors validation du transport)</i>
Etudes de <i>reprocessing</i> [31]	Non <i>(car lié aux équipements)</i>	Oui <i>(lié aux équipements)</i>

Tableau 13 : Exemples d'adaptations réalisées entre petite échelle et échelle finale

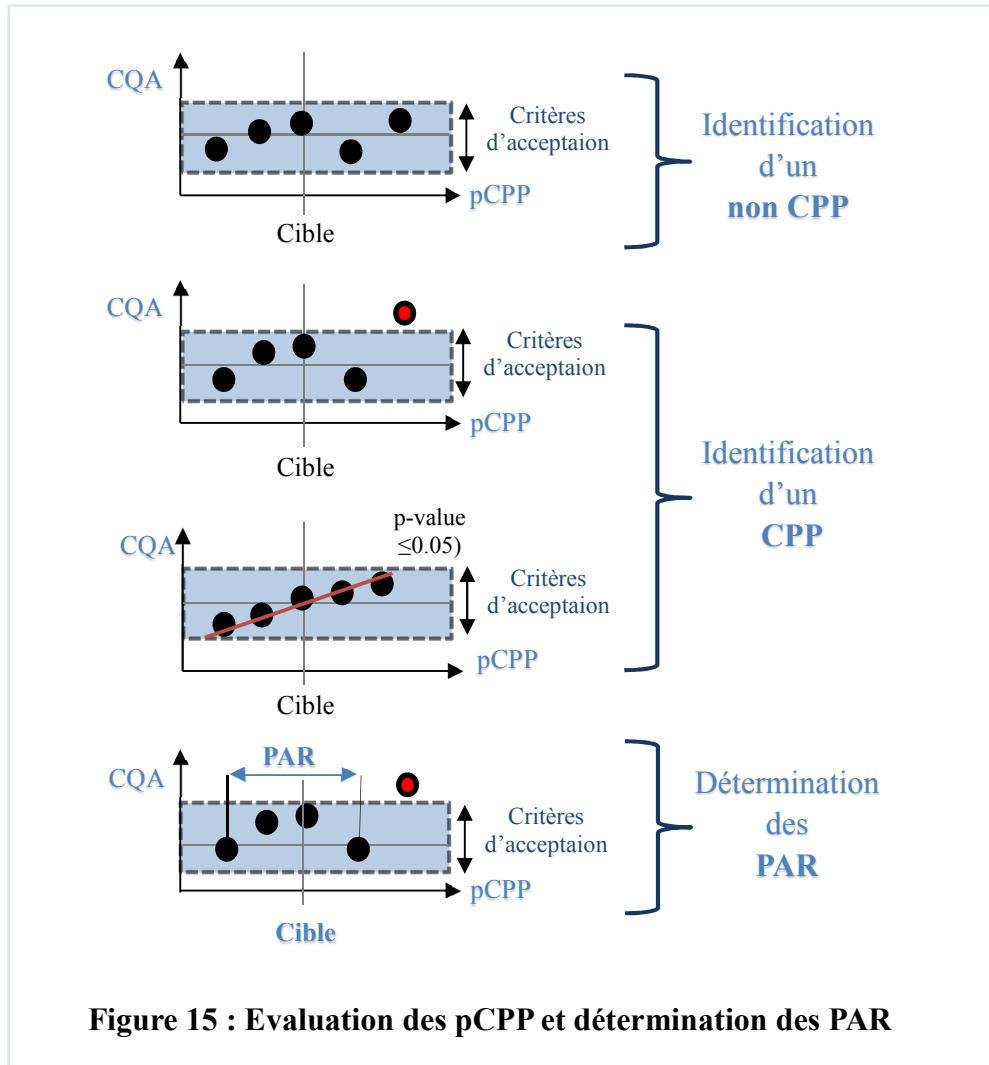
Différences :	Echelle commerciale	Petite échelle
Equipement	Centrifugation en continue	Centrifugation alternée car contenant plus petit
Equipement	Diamètre résine de chromatographie : 50 mm	Diamètre résine de chromatographie : 26mm mais ratio charge/surface identique
Méthode analytique	Mesures DO réalisée en triplicats	Mesures DO réalisées en simplicat car plusieurs lots réalisés simultanément

L'étude de caractérisation est un prérequis à la qualification de performance du procédé. Elle peut être réalisée à échelle laboratoire ou à échelle commerciale sur un lot technique (lot qui ne sera pas libéré pour une utilisation chez l'homme). L'objectif de cette étude est de déterminer des plages d'utilisation des paramètres critiques du procédé sans impact sur les CQA. Elle nécessite de nombreux tests qu'il est plus rapide et moins coûteux de réaliser à petite échelle.

L'étude de caractérisation consiste en l'étude de lien entre pCPP et CQA. Son premier objectif est de confirmer les pCPP ayant une influence sur les CQA, c'est-à-dire de déterminer les CPP et de confirmer les PP ayant une influence sur les PPA, c'est-à-dire de déterminer les KPP. Son second objectif est de déterminer les plages normales d'utilisation (ou NOR pour *Normal Operating Range*) et les plages d'acceptation (ou PAR pour *Proven Acceptable Range*) des paramètres identifiés comme CPP ou KPP. Une représentation des NOR, PAR est présentée en *Figure 14*.



Chaque pCPP est évalué indépendamment. Un pCPP identifié comme CPP si le CQA suivi est en dehors de ses critères d'acceptation ou si une tendance significative ($p\text{-value} \leq 0.05$) de ce dernier est observée. La démarche est représentée dans les illustrations de la *Figure 15*.



Les PAR établis au cours de cette étude sont inclus dans la stratégie de contrôle du procédé. Les méthodes analytiques utilisées sont identiques à celle utilisées pour la qualification du procédé (PPQ) afin de garantir que les résultats analytiques obtenus soient comparables entre ces deux études. La mise en œuvre de cette étude de caractérisation est réalisée à petite échelle. Elle nécessite donc de qualifier cette dernière au préalable dans le but de garantir que les conclusions obtenues sont représentatives de ce qui peut être observé sur un lot à échelle commerciale.

3. Stratégie de contrôle du procédé de fabrication

La stratégie de contrôle est un prérequis à la qualification de performance du procédé de fabrication (c'est-à-dire à l'étape 2 de la validation du procédé de fabrication). Cette dernière permet d'assurer la reproductibilité des lots produits, d'assurer le maintien des performances du procédé et la qualité du produit fabriqué. L'objectif de la stratégie de contrôle mise en place est de garantir que le procédé de fabrication, les systèmes, les contrôles, le matériel, les équipements, les matières, l'environnement et le personnel sont sous contrôle. Ainsi, on peut définir six composants principaux de la stratégie de contrôle: la stratégie de contrôle du procédé, la stratégie de contrôle des matières, la stratégie de contrôle de l'environnement, la stratégie de contrôle des mesures, la stratégie de contrôle des équipements et la formation du personnel. Ces six points sont présentés un à un ci-dessous et leurs interactions présentées en *Figure 17*. La stratégie de contrôle site couvre également l'ensemble des processus transverses tels que la gestion des changements et le traitement des écarts. La stratégie de contrôle du procédé de fabrication se base sur la détermination des CQA, CPP, KPP des NOR et des PAR, selon le récapitulatif des analyses de risque et de l'étude de caractérisation présentées précédemment et décrit en *Figure 16*. Elle prend également en compte des analyses de risque sur la stabilité des intermédiaires, des milieux et des tampons, des études de clairance des impuretés ainsi que sur des études sur le stockage et la durée de vie des résines et membranes.

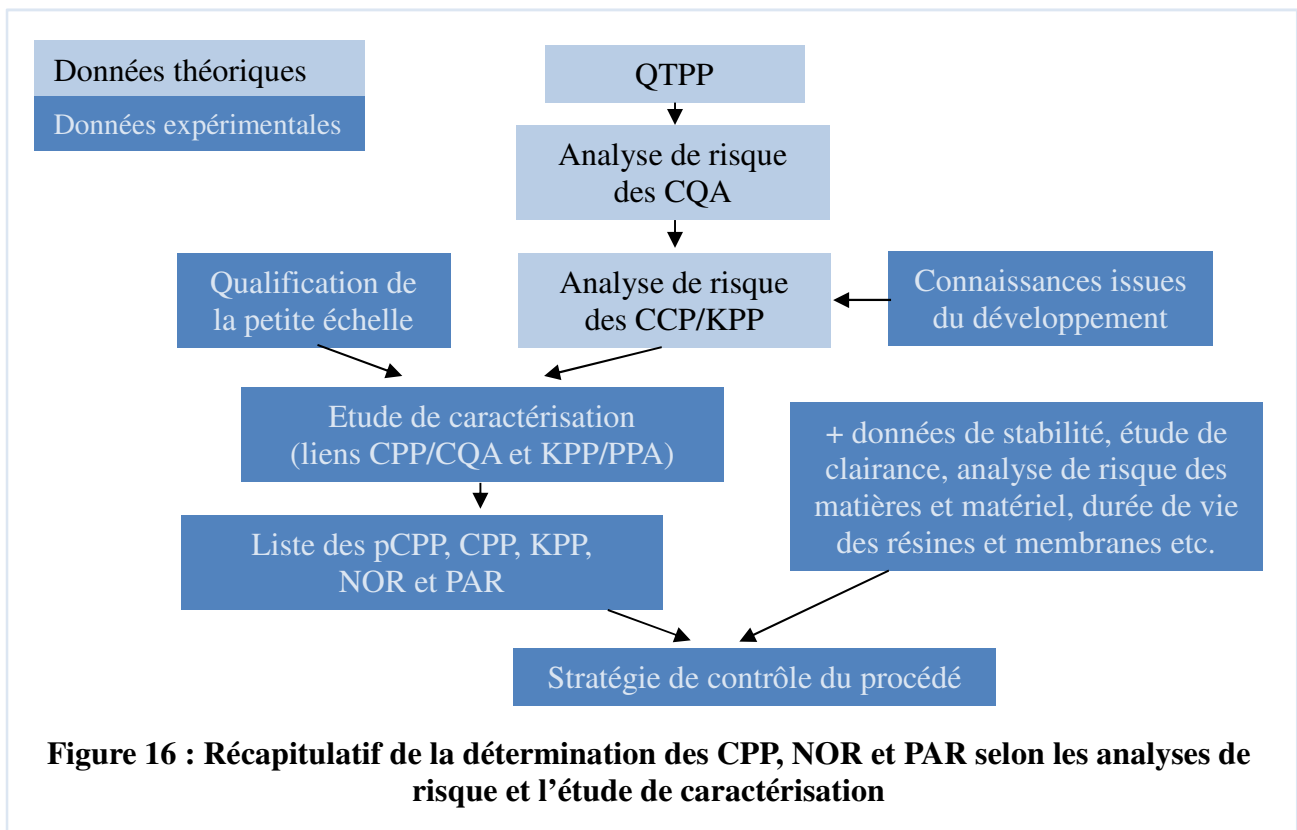


Figure 16 : Récapitulatif de la détermination des CPP, NOR et PAR selon les analyses de risque et l'étude de caractérisation

La stratégie de contrôle des matières comprend les matières premières et consommables entrant dans le procédé de fabrication. Les contrôles inclus, les spécifications et tests sur les consommables, les matières premières et la qualification des fournisseurs. Les spécifications sont établies sur la base des liens (toxicité, contamination etc.) que peuvent avoir certains matériels ou matières première sur la qualité et la sécurité du produit fabriqué. Ces liens sont identifiés via une analyse de risque des matières première et une analyse de risque des extractibles et relargables.

La stratégie de contrôle de l'environnement (milieu) est assurée par la classification et la qualification des zones, leur suivi et contrôles réguliers, le comportement et l'habillage du personnel ainsi que par la gestion des flux (personnel, équipement, déchets etc.).

La stratégie de contrôle des CQA et non CQA est garantie par les contrôles en cours de procédé, par les contrôles libératoires et par le plan d'échantillonnage préétabli. Les méthodes analytiques choisies sont validées et appropriées à la mesure réalisée. Les contrôles analytiques obtenus dans le cadre de stabilité sont également issus de méthodes validées et appropriées, de plus, des indicateurs de stabilité sont définis. La validation du transport des échantillons s'inscrit dans cette stratégie de contrôle.

La stratégie de contrôle des équipements et systèmes (matériels) est assurée par la qualification de ces derniers en lien avec les besoins du procédé. A la gestion du parc d'équipements s'ajoute la validation de nettoyage et la validation de la stérilisation / sanitisation.

La formation du personnel (main d'œuvre) intervient en tout point de la stratégie de contrôle. Un personnel formé et entraîné sur le procédé de fabrication, sur les systèmes qu'il utilise (documentaire, informatique, traçabilité etc.), sur les équipements sur lesquels il intervient, les méthodes analytiques ou prélèvements qu'il réalise, est indispensable à la stratégie de contrôle. Toute formation est tracée et documentée. La formation du personnel tout comme la gestion des écarts et des changements sont des processus transverse, pris en compte dans la stratégie de contrôle du site.

La première stratégie de contrôle déterminée suite à la conception et à la caractérisation du procédé permet de :

- Démontrer la capacité de l'ensemble des processus à fonctionner de façon constante à l'intérieur de paramètres préétablis (incluant systèmes, équipements, personnel, infrastructures, méthodes etc.).
- Démontrer la capacité du procédé à éliminer de façon répétable et constante les impuretés liées au procédé et que le profil d'impuretés du produit fabriqué obtenu est conforme aux spécifications. La capacité du procédé à diminuer les impuretés (clearance) jusqu'à un niveau acceptable est évaluée afin de justifier le choix de conserver ou non des contrôles en cours de procédé ou des tests libératoires lors de production de lots de routine.
- Valider à la fois les temps standard et les temps maximum de chacune des étapes. La validation des temps maximum repose sur l'évaluation de la charge microbienne et des endotoxines. Des contrôles spécifiques, indicateurs de la stabilité de l'intermédiaire ou de la solution, sont à déterminer.
- Démontrer de façon répétable que le produit fabriqué est conforme aux spécifications préétablis et aux caractéristiques de la qualité du produit.

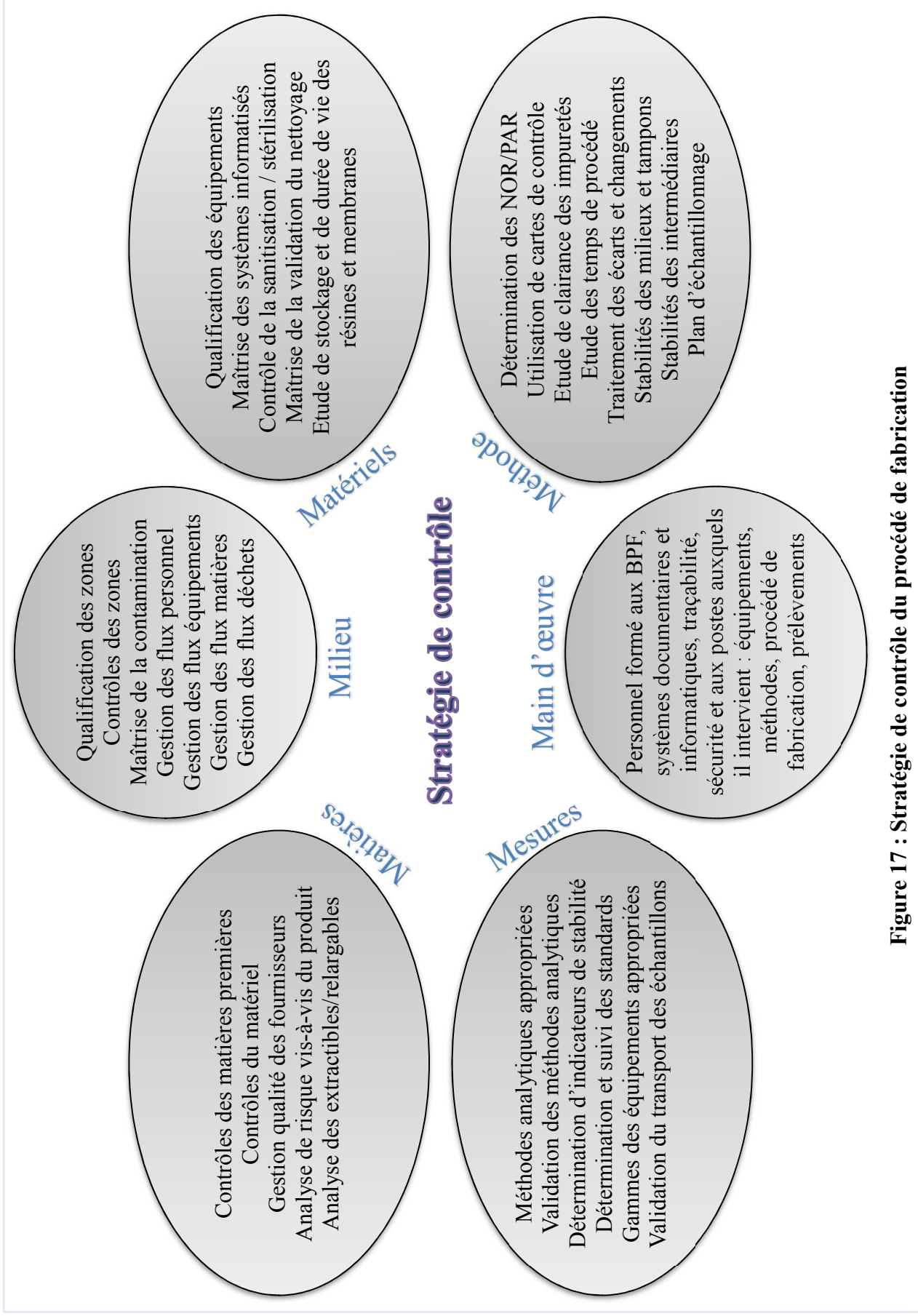


Figure 17 : Stratégie de contrôle du procédé de fabrication

B. Qualification de performance du procédé de fabrication (étape 2 de la validation du procédé de fabrication ou PPQ)

1. Organisation et prérequis pour l'exercice de PPQ

L'étape 2 de la validation du procédé de fabrication (qualification de performance du procédé ou PPQ pour *Process Performance Qualification*) est une étude complète et complexe dont l'objectif est d'apporter la preuve que le procédé est fiable et robuste. Cet exercice est réalisé en collaboration avec les équipes du Développement, de la Qualification, de la Maintenance, de la Production, du Contrôle Qualité, de la Logistique, du service EHS, du Réglementaire et de l'Assurance Qualité. D'autres services peuvent être impliqués suivant l'organisation de l'industrie. De nombreuses études et collectes de données (souvent liées entre elles) sont nécessaires avant le début de l'exercice. De plus, une communication fréquente sur les attendus et les délais doit être organisée au cours de réunions communes hebdomadaires.

Le procédé déroulé lors de l'exercice de PPQ est représentatif du procédé utilisé en production de routine. Les lots fabriqués sont réalisés à échelle commerciale. L'exercice est nourri par des preuves scientifiques et est conforme au BPF. Il a pour objectifs d'établir si l'ensemble des attributs qualité du produit et des paramètres du procédé jugés importants pour garantir l'état de validation et la qualité acceptable du produit, peuvent être systématiquement atteints par le procédé. L'étape de conception / caractérisation du procédé doit être réalisée avant l'étape de qualification du procédé. Il est important de s'assurer que les études, les exercices et la qualification / validation nécessaires sont réalisés dans des délais cohérents avec les besoins. Pour cela un état d'avancement et une vérification des prérequis est à documenter. Une liste non exhaustive des prérequis est présentée ci-dessous :

- les équipements, installations, utilités et systèmes utilisés pour la validation du procédé sont qualifiés et maintenus.
- les méthodes d'analyses de routine sont transférées et/ou validées avant exécution de la validation. En cas d'analyses supplémentaires réalisées uniquement dans le cadre de la validation du procédé, les requis de validation de la méthode analytique dépendent de l'usage prévu.
- les connaissances du procédé provenant des études de recherche et développement sont accessibles et ont servi de fondement aux activités de validation. Les étapes critiques du procédé sont définies et justifiées.

- les fournisseurs des matières premières et articles de conditionnement critiques et les sous-traitants sont qualifiés avant la fabrication des lots.
- toutes les matières premières utilisées dans le cadre de la validation sont testées conformément à leur fiche de contrôle, conformes à leurs spécifications et libérées.
- le personnel impliqué est formé aux tâches réalisées et à l'activité de validation.
- les opérations de stérilisation / sanitisation sont validées.
- les procédures de nettoyage sont validées ou la propreté des équipements utilisés pour fabriquer les lots est prouvée et documentée.
- les procédures et instructions de fabrication sont disponibles et approuvées.
- le protocole de validation du procédé décrit le nombre de lots à inclure dans l'exercice, les paramètres critiques du procédé, les attributs qualité critiques du produit et les paramètres associés.

Le nombre de lots à inclure et de contrôles à réaliser dépendent de la compréhension et de la maîtrise du procédé de fabrication avant le début de l'exercice de PPQ. Moins le procédé est maîtrisé avant sa validation, plus l'effort de démonstration de son contrôle sera conséquent. La justification des contrôles et des analyses s'appuie sur des bases scientifiques pour démontrer la robustesse et l'efficacité du procédé. Cette justification est documentée.

Afin d'obtenir un haut degré d'assurance sur la performance du procédé et sur la qualité du produit fabriqué, l'exercice de PPQ s'appuie sur l'évaluation de multiples aspects à différentes étapes du procédé. Une liste non exhaustive des éléments à contrôler est présentée ci-dessous :

- attributs qualité du produit (sur la base du QTPP) : identité, activité, pureté et stabilité,
- paramètres du procédé : pH, température, débit, temps, pression, conditions opératoires,
- CQA, non CQA, CPP, KPP et non CPP/ non KPP,
- homogénéité,
- profils d'impuretés liés au produit et au procédé,
- charge microbienne,
- rendement,
- stabilité des intermédiaires de procédé et des solutions utilisées.

L'ensemble des aspects testés est traduit dans un plan d'échantillonnage (ou plan de contrôle) plus conséquent qu'en routine. Il comprend les futurs tests de routine (contrôles et suivis réalisés pendant le procédé (IPC) et analyses libératoires) ainsi que des tests supplémentaires qui participent à la connaissance approfondie de la performance du procédé. Pour chaque étape de production et pour la substance active, les plans d'échantillonnage présentent :

- la liste des contrôles et analyses effectués,
- les méthodes analytiques associées,
- les limites et critères d'acceptation définis,
- la classification du contrôle ou de l'analyse en fonction de sa criticité,
- les échantillons à prélever (volume et condition de stockage),
- il peut également présenter les responsabilités (de prélèvements et d'analyses).

Le *Tableau 14* ci-dessous présente un extrait de plan d'échantillonnage en exemple.

Tableau 14 : Extrait d'un plan d'échantillonnage

Etape	Paramètre/attribut	Critères	Volume/stockage
Inactivation virale	Concentration protéine avant inactivation	4.0 à 6.0 g/L	Poche 100mL à TA
	ADN CHO (qPCR) avant inactivation	Pour info.	Poche 100mL à 2-8°C
	pH pendant l'inactivation virale	3.60 à 3.80 à TA	
	pH après l'inactivation virale	4.80 à 5.20 à TA	
	Durée de l'inactivation virale	60 à 120 min	NA

Où NA : Non Applicable et TA : Température Ambiante, définie dans la pharmacopée.

La fréquence des tests est établie de manière à démontrer la qualité du produit à un niveau acceptable et les techniques d'échantillonnage permettent d'assurer la représentativité de l'échantillon testé. La pertinence du plan d'échantillonnage et des méthodes analytiques utilisées est justifiée et documentée.

La réussite de l'exercice de PPQ repose sur la conformité aux critères d'acceptation prédéfinis. Ces critères d'acceptation contiennent au minimum les CQA, les CPP et les analyses libératoires. La justification des critères d'acceptation s'appuie sur des bases scientifiques et est documentée. A l'issue de l'exercice, une fois la maîtrise du procédé de fabrication démontrée, un certain nombre de contrôles jugés non critiques pour le suivi du procédé peuvent être diminués. La stratégie et les plans de contrôle sont mis à jour via la maîtrise de changement du

site, pour le procédé commercial. Dans le cadre de la validation d'un procédé de fabrication, des études spécifiques de certaines opérations du procédé sont réalisées. Ces études complètent l'exercice de PPQ.

2. Etudes complémentaires au PPQ réalisées à échelle commerciale

Les exemples d'études présentées ci-dessous ne sont pertinentes qu'à l'échelle commerciale. En effet, elles sont dépendantes de l'environnement de production, souvent intimement liées aux équipements ou non réalisables de façons représentatives à échelle du laboratoire.

Bien que des études de clairance des impuretés aient été réalisées à échelle de laboratoire, il est nécessaire de confirmer les résultats obtenus sur l'échelle commerciale. Cette étude a pour objectif de confirmer que le procédé est capable de réduire les impuretés liées au produit ou au procédé ainsi que de réduire les potentiels extractible / relargables identifiés.

Les études sur les résines et membranes réalisées à échelle commerciale ont pour objectif de confirmer la durée de vie des résines et membranes déterminée au cours des études à échelle de laboratoire et de valider les conditions et le temps maximum de stockage après nettoyage. La réussite de ces validations garantit que la méthode de stockage post-nettoyage est reproductible et que la charge microbienne et en endotoxines sont maintenues à un niveau acceptable jusqu'au temps maximal validé. La durée de vie des résines et membranes garantit que leur utilisation permet toujours d'atteindre les caractéristiques attendues au niveau du produit et de maintenir les performances de chaque résine tout au long de la durée de vie. Ces études peuvent être réalisées dans le cadre de la validation du nettoyage.

Les études sur les milieux et tampons réalisées à échelle commerciale ont pour objectifs d'apporter la preuve que leur préparation et leur homogénéisation sont reproductibles et maîtrisées. La stabilité physico-chimique et la stabilité microbienne des milieux et tampons utilisés lors du procédé de fabrication, sont également évaluées afin de permettre une préparation différée de la date d'utilisation. Dans le cadre des études de stabilité, les conditions de stockage sont représentatives de celle utilisées en routine. Des données de stabilité physico-chimiques peuvent avoir déjà été générées au préalable à échelle finale, ou échelle du laboratoire pendant l'étape 1 de la validation du procédé de fabrication.

Les études sur les intermédiaires du procédé ont pour objectif d'évaluer le temps d'agitation nécessaire afin de garantir l'homogénéité des mélanges intermédiaires définis comme critiques. Des études de stabilité sont menées dans le but d'autoriser un temps de stockage dans les conditions et les délais validés ainsi que d'évaluer l'impact du stress (lumière, agitation, température, humidité etc.) que peuvent rencontrer les intermédiaires dans le cas où un transport serait nécessaire.

L'homogénéité de remplissage du produit fabriqué doit être démontré tout au long de la répartition finale ainsi que le maintien sous contrôle du statut microbiologique du produit par un suivi de la charge microbienne. Des études de stabilité sont menées dans le but d'autoriser un temps de stockage dans les conditions et les délais validés et d'évaluer l'impact du stress (lumière, agitation, température, humidité etc.) afin d'apporter des arguments à la stratégie de validation du transport. Ces études de stabilité sont réalisées dans des contenants représentatifs (composition et remplissage) de ceux utilisés lors de stockage ou transport. L'assurance de l'intégrité du contenant est également requise à échelle commerciale (voir *§I.C Validation du conditionnement*).

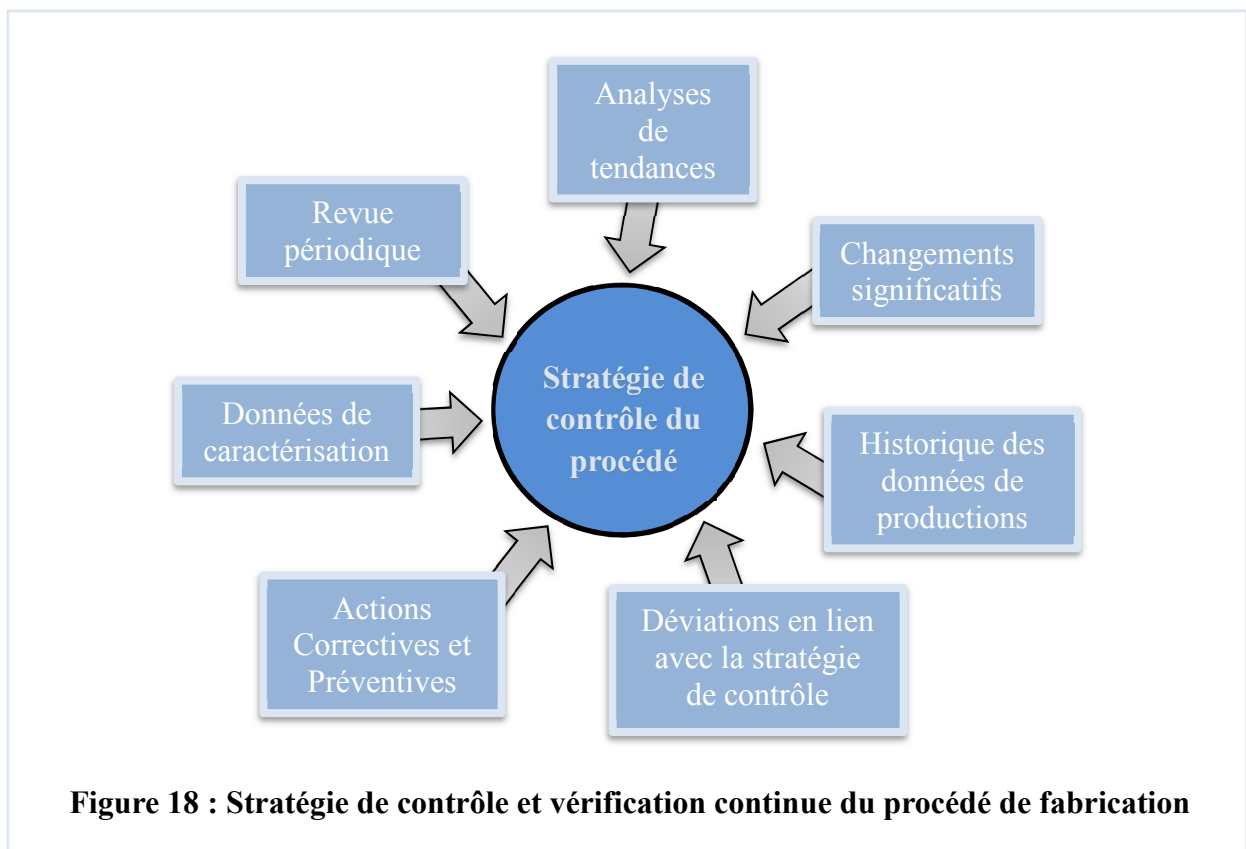
La stabilité de la lignée cellulaire et les études de congélation doivent être confirmées à échelle commerciale. D'autres études de stabilité sont requises, notamment sur le produit fabriqué. Classiquement, trois types d'études sont rencontrés ; la stabilité long terme, qui consiste en un stockage en condition réelle (contenant, remplissage, conditions de température, humidité etc.) et dont l'objectif est de supporter la durée de stockage demandée. Elle permet également l'extension de la période de retests ; la stabilité en conditions accélérées, prédictive des effets du stockage long terme ; la stabilité en conditions stressées. Les données issues de ces deux dernières sont support lors d'excursions en dehors des conditions de stockage recommandées, qui peuvent par exemple se produire lors du transport. Les études de stabilité sont également utilisées pour prouver la reproductibilité lors de transferts de procédés de fabrication.

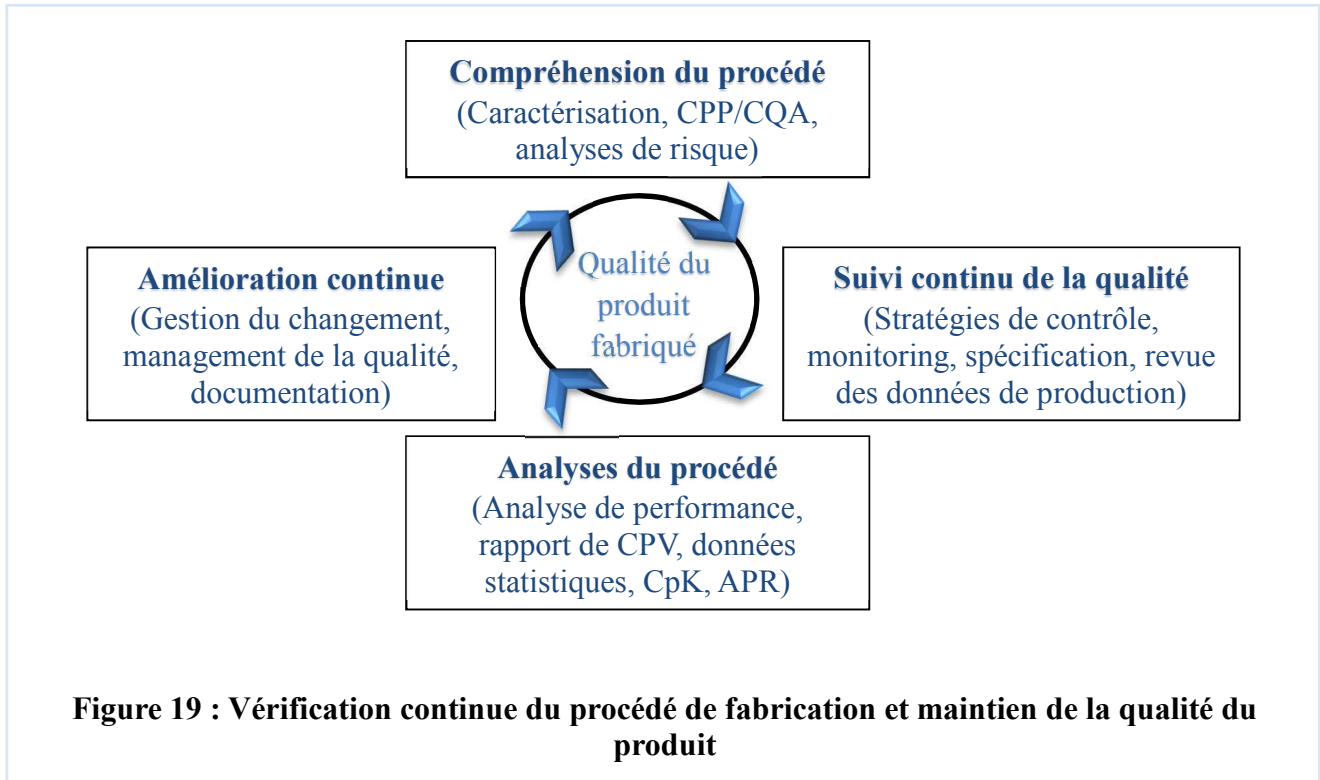
L'*Annexe 4 : Les études de stabilités* présente l'objectif et le contenu d'une étude stabilité et l'*Annexe 5 : Les transferts de technologie* illustre la démarche d'un transfert.

Des études de *reprocessing* (réalisation d'une étape du procédé plusieurs fois par exemple, une filtration ou une concentration) doivent également être prévue dans les exercices de validation du procédé de fabrication. Cette démarche permet d'être proactif sur des risques de potentielle défaillance de certains équipements.

C. Vérification continue du procédé de fabrication (étape 3 de la validation du procédé de fabrication ou CPV)

Après la réussite de l'exercice de PPQ, l'étape 3 de validation du procédé de fabrication consiste en une vérification continue du procédé dès la production de lots commerciaux. Basée sur les connaissances acquises lors des étapes 1 et 2 de la validation du procédé, la stratégie de contrôle du procédé initiale est maintenue à jour (voir *Figure 18*). Cette vérification continue participe au maintien de la qualité du produit (voir *Figure 19*). La stratégie de contrôle fait partie intégrante du système de management de la qualité et interagit avec les données issues du développement, les données historiques de production, la réglementation, les formations, les opérations et enregistrements de productions, les déviations et les changements.





1. Organisation et prérequis pour la réalisation du CPV

L'exercice de vérification continue du procédé nécessite de collecter et d'analyser un grand nombre de données dans l'objectif d'apporter la preuve que le procédé est maintenu valide et d'y apporter de potentielles améliorations (si nécessaire). Tous les lots produits dans les conditions de routine sont à inclure dans le monitoring continu. La collecte des données doit de préférence se faire de façon simple et automatique via une exportation des données par le biais de systèmes informatisés validés (ex : LIMS, ERP, MES, Discoverant). La collecte des données doit être fiable.

L'analyse des données permet de mettre en évidence la robustesse et l'état de contrôle du procédé au travers des cartes de contrôle pour la stabilité du procédé, du calcul de l'indice de capacité (ou Cpk) et de l'indice de performance du procédé (ou Ppk). Elle permet également d'identifier et d'apprécier des relations de causes à effets entre les éléments d'entrée et de sortie afin de mettre à jour la stratégie de contrôle et d'augmenter la compréhension du procédé. La pratique usuellement utilisée est de démarrer les analyses statistiques à partir d'un minimum de 30 données par attribut. Dans les cas où les jeux de données disponibles sont

limités, à cause notamment d'une faible fréquence de production et si plus de 20 données sont disponibles, les mêmes analyses statistiques sont utilisées tout en sachant que les conclusions auront moins de puissance que celles avec un jeu de données plus important.

Avant toute analyse et interprétation statistique, il est nécessaire de comprendre la distribution des données. La vérification de la normalité du jeu de données est nécessaire pour la majorité des analyses statistiques et des tests paramétriques car leur validité dépend de cette normalité. Si la normalité est rejetée par le test basé sur le calcul de la p-value, une évaluation graphique de la forme des données (exemples : par histogrammes de distribution ou diagramme Stem & Leaf), une évaluation de la distribution et de l'étendue des données (exemples : par boxplot ou graphique en boîte), une évaluation de la linéarité des données (exemples : par graphiques des probabilité ou graphiques des quantiles) ou encore, des approches descriptives (exemple : par Skewness et Kurtosis) sont possibles. Une fois ces différents critères vérifiés, les données sont considérées et traitées comme normales.

2. Analyse des données de CPV

L'évaluation de la stabilité du procédé a pour objectif de garantir que le procédé est toujours sous contrôle, donc de conclure sur la présence et l'amplitude des variations. La compréhension des sources de variations ayant un impact sur la capacité du procédé ainsi que l'impact de ces variations sur le procédé et sur les attributs du produit sont à prendre en compte. De plus, tous les événements tels que les déviations, les actions correctives ou préventives, les réclamations et les changements sont inclus dans l'évaluation de la stabilité du procédé pour évaluer s'ils sont associés à une tendance. Ils peuvent également être utilisés pour identifier les causes des tendances. Cette évaluation se fait au travers des cartes de contrôle pour chaque élément cité dans le protocole de vérification continue. Les cartes de contrôle utilisées dépendent des échantillons de chaque catégorie, ainsi on trouvera des cartes Im-R quand 1 seul échantillon par catégorie, des cartes Xbar-R quand 2 à 9 échantillons différents par catégorie ou des cartes Xbar-S quand plus de 10 échantillons par catégorie sont disponibles. Les limites de contrôle basses (ou LCL pour *Lower Control Limit*) et hautes (ou UCL pour *Upper Control Limit*) de ces cartes de contrôle peuvent être calculées selon la formule suivante $\bar{X} \pm 3 \sigma$. Une fois les limites de contrôles établies, les cartes de contrôles permettent de déterminer la stabilité du procédé et notamment si des situations hors de contrôle sont identifiées. Les

situations de hors tendance sont déterminées à partir des règles de Western Electric *rules* ou Nelson *rules* : une donnée est en dehors des limites de contrôle (WER1/Nelson 1), 8 points consécutifs sont du même côté par rapport à la ligne centrale (WER4) qui peut être remplacé par 9 points consécutifs du même côté par rapport à la ligne centrale (Nelson 2) et 6 points qui suivent la même tendance (WER5/ Nelson 3).

L'évaluation de la capabilité et de la performance du procédé a pour objectifs de vérifier que le procédé se comporte dans les limites de ses spécifications et de diagnostiquer une potentielle décentralisation de la situation, en tenant compte des variations du procédé. Elle peut être réalisée au travers du calcul de Cpk et Ppk sur les éléments de sorties (attributs qualité critiques, spécifications des intermédiaires et contrôles en cours de procédé) et si nécessaire sur des éléments d'entrée selon le protocole de vérification continue. L'indice de capabilité ou Cpk se base sur l'écart type intra-groupe et représente la capabilité du procédé à court terme. L'indice de performance ou Ppk se base sur l'écart type total de l'ensemble des données et représente la capabilité du procédé à long terme.

Cpk et Ppk se calculent de la manière suivante :

$$Cpk = \text{Min} \left(\frac{\mu - LSL}{3 \times \sigma_{intra}}, \frac{USL - \mu}{3 \times \sigma_{intra}} \right) \text{ et } Ppk = \text{Min} \left(\frac{\mu - LSL}{3 \times \sigma_{total}}, \frac{USL - \mu}{3 \times \sigma_{total}} \right)$$

Où :

LSL = limite de spécification basse de la carte de contrôle

USL = limite de spécification haute de la carte de contrôle

μ = moyenne des données et σ = écart type

Dans les cas où les données dévient fortement à la normalité, les données ne peuvent pas être traitées comme si elles étaient considérées normales et, soit la définition des limites de contrôles se fait en utilisant la règle 75% de delta, soit en se basant sur un rationnel scientifique et sur l'expérience.

L'évaluation de la stabilité du procédé ne peut utiliser les tests statistiques classiques et se base alors sur des graphiques dont les limites de contrôle se basent sur une approche non liée à la maîtrise statistiques (exemple : par la méthode du delta de 75%) ou sur des graphiques dont les limites se basent sur la connaissance du procédé et sur un rationnel scientifique. Les

évènements tels que les déviations, les actions correctives et préventives, les réclamations et les changements sont incluses dans l'évaluation de la stabilité du procédé afin d'identifier si les tendances peuvent être liées à ces évènements. L'objectif de l'évaluation reste le même que celui décrit pour les données normales. L'évaluation de la capacité et de la performance du procédé ne peut utiliser le calcul des Cpk et Ppk. Elle est donc évaluée selon des données graphiques et si un point sort des limites de contrôle établies, des actions sont à mettre en place.

Tout problème ou opportunité d'amélioration du procédé doit être géré selon le processus de gestion des actions correctives et préventives ou de gestion des changements du site de manière adaptée selon le risque qu'il représente par rapport aux attributs du produit et au procédé. Après évaluation de la distribution des données et de sa performance (Ppk), il est possible de conclure sur la capacité du procédé. Le *Tableau 15* présente un exemple de classification des procédés par catégories selon la distribution des données. Si les critères définis dans ce tableau ne sont pas atteints, des actions doivent être mises en place. Chaque attribut qualité critique doit être classé dans l'une de ces catégories à l'issue du rapport de vérification continue du procédé. Ceci est également attendu pour le procédé dans son ensemble.

Tableau 15 : Exemple de classification des procédés selon la distribution des données

Catégorie	Distribution normale	Distribution non normale
Capable	Tous les CQAs ont $Ppk \geq 1.3$	Non applicable
Visuellement capable	Non applicable	Sur le graphique, tous les points sont à l'intérieur des limites de contrôles définies (ex méthode du delta de 75%)
Marginalement capable	Tous les CQAs ont $Ppk \geq 1.0$	Non applicable
Besoin d'amélioration	Au moins 1 CQAs a son $Ppk < 1.0$	Sur le graphique, au moins une donnée est à l'extérieur des limites de contrôles définies (ex méthode du delta de 75%)

D. Preuves documentées de l'exercice de validation du procédé de fabrication

1. Documentation associée à la validation d'un procédé de fabrication

Un certain nombre de prérequis doit être en place avant de débiter l'exercice de validation d'un procédé de fabrication. Afin de pas prendre le risque que certains de ces prérequis ne soient pas maîtrisés, cette liste de vérifications est à documenter. Pour qu'une vérification complète soit possible, chaque prérequis demandé doit lui-même avoir bien été documenté.

Toute activité de validation est planifiée. La structure organisationnelle est documentée dans un plan de validation qui inclut :

- Les rôles et responsabilités),
- Le récapitulatif du statut des installations, des équipements, des procédés et de la stratégie de validation (incluant la revalidation),
- La liste des études à réaliser,
- La détermination des critères d'acceptation,
- La maîtrise des changements et déviations.
- La références des documents déjà existants y sont compilés. Ce plan est approuvé par l'ensemble des parties prenantes de l'exercice de validation du procédé en amont de tout autre document en découlant. Un rapport à ce plan doit être rédigé en fin d'étude afin de statuer sur l'état validé ou non du procédé de fabrication concerné.

La validation d'un procédé de fabrication ne débute qu'après vérification des prérequis, l'assurance de la disponibilité de la documentation support aux enregistrements des données de l'étude et approbation du protocole de validation. Ce protocole de validation du procédé de fabrication encadre le contexte et la stratégie de l'activité, les exigences à respecter (en termes de personnels, équipements, méthodes analytiques, nombre de lots, etc) les méthodes à suivre, la gestion des déviations et changements spécifique à l'exercice, les critères d'acceptation, l'interprétation des résultats, les attendus pour le rapport ainsi que tout autres éléments nécessaires à la compréhension du document et au bon déroulement de la validation.

Des supports d'enregistrements adaptés à l'exercice sont à mettre en place afin d'assurer la traçabilité des données. Le personnel intervenant est formé à l'activité de validation donnée et aux activités dans lesquelles il prend part (prérequis). Il est formé aux bonnes pratiques de documentation. L'activité de validation d'un procédé présente souvent des particularités vis-à-vis de l'activité habituelle de production nécessitant une attention et une formation particulière (échantillons supplémentaires, analyses supplémentaires, données reportables supplémentaires etc).

Les données de suivi du procédé concerné sont compilées et analysées dans un rapport de vérification continue du procédé, selon une fréquence définie qui doit être documentée en accord avec le plan de la Revue Annuelle Produit (ou APR pour *Annual Product Review*). En effet, il peut être fait référence de ce rapport dans l'APR, afin de confirmer que le procédé reste maîtrisé et validé. La fréquence d'analyse est définie en fonction de la fréquence de production en combinaison avec la performance du procédé. Cette fréquence est justifiée dans le protocole de vérification continue du procédé. A partir de 30 lots, chaque lot est comparé aux limites de tendance systématiquement. Les limites de contrôle sont à décliner dans la documentation de production. Toute indication de perte de l'état validé est documentée et un plan de remédiation est fourni.

2. Nécessaires preuves documentées de la validation du procédé de fabrication

Comme toute activité de qualification / validation, l'exercice de validation d'un procédé de fabrication doit être documenté. Du plan et protocole de validation jusqu'au rapport au plan et au protocole, toutes données utilisées ainsi que tout changement et toute déviation sont tracés, documentés et servent à conclure sur l'exercice. C'est sur la base de la documentation des prérequis, de la documentation support et de la documentation des déviations et changements que le rapport de validation du procédé est rédigé. Le rapport compile le personnel intervenu, les installations/équipements utilisés, les dates d'exécution, les données et leurs interprétations vis à vis des critères d'acceptation préalablement établis, les déviations, les changements et les conclusions de validation du procédé.

La validation d'un procédé de fabrication peut se révéler être une étude complexe et longue, c'est dans ce type d'exercice que s'inscrit l'importance de la traçabilité et de la communication des informations pour l'industriel. Si les autorités s'accordent aujourd'hui sur le fait qu'une bonne maîtrise des opérations de production est garanti par une compréhension approfondie du procédé, celle-ci ne se confirme que par une bonne traçabilité des études réalisées au cours du développement du procédé. *L'Annexe 6 : Exemple d'un résumé des requis de validation pour chaque étape de la validation du procédé de fabrication* propose un résumé des activités à réaliser dans le cadre de la validation du procédé de fabrication. De plus, le personnel, les installations/équipements, les procédures/instructions peuvent évoluer pendant la durée de l'étude, rendant le suivi de l'exercice plus complexe si les données et informations ne sont pas correctement renseignées et conservées.

Il est important d'assurer la traçabilité de l'ensemble des activités entrant dans le cadre de la validation du procédé afin de pouvoir retracer l'historique de l'exercice. Cette traçabilité doit garantir la fiabilité et l'intégrité des données reportées afin d'apporter la preuve de la maîtrise du procédé. Lorsque l'exercice est terminé, seule la documentation reste. Cette documentation est un requis réglementaire. En effet, le rapport de PPQ est soumis dans le dossier de dépôt réglementaire du produit donné.

Conclusion

Outil essentiel de l'Assurance Qualité des industries pharmaceutiques, la qualification / validation a pour objectif de construire la qualité, de la maintenir et de sécuriser les produits délivrés aux patients tout au long de leur cycle de vie. La validation est l'expression complète d'activités qui démontrent et documentent qu'un produit est fabriqué de façon fiable par des procédés capables, reproductibles et maîtrisés. La maîtrise de ces derniers est garantie par le suivi de paramètres pertinents et le respect de critères préalablement déterminés dont le rationnel est expliqué et documenté. Il s'agit souvent d'exercices transverses réalisés par des équipes multidisciplinaires. C'est sur la base de l'état de l'art et des connaissances acquises par le site que l'effort de qualification / validation se fonde et se doit d'évoluer. Le statut du personnel, d'un local, d'un équipement, d'un système, d'une méthode ou d'un procédé doit être maintenu et vérifié périodiquement.

La qualification / validation est une notion fondamentale pour l'ensemble des référentiels sur lesquels s'appuient les établissements pharmaceutiques. Il s'agit d'une obligation réglementaire et d'un outil obligatoire de l'assurance qualité permettant de suivre et de contrôler les processus. Elle permet de mieux connaître les critères qualité et les paramètres déterminants d'un procédé, de mieux le comprendre et donc de mieux le maîtriser. Plus un procédé est maîtrisé, plus les risques de non conformités et des coûts associés sont moindres. Il d'agit d'un élément essentiel pour un industriel, dont l'intérêt est de trouver le juste milieu entre la gestion de la qualité, la gestion des coûts et des délais. La sécurité du patient est au cœur de toute stratégie de qualification / validation, notamment au travers de leur mise en œuvre selon les principes de gestion du risque qualité.

Sur le plan de l'intérêt et de la gestion de ces activités par l'industriel, l'exemple de la validation d'un procédé démontre qu'un exercice de validation peut être complet, long et complexe. Il illustre le lien intime entre les différentes activités de qualification / validation. L'activité de qualification / validation est un élément essentiel des BPF. Elle constitue un aspect clé du système qualité et de l'évaluation des dossiers pour l'autorisation de mise sur le marché. S'il est clair qu'un équipement, un système, une zone, une méthode, un procédé ou encore une personne doivent être qualifiés / validés pour qu'un produit soit mis sur le marché, la stratégie de gestion de ces activités reste sous la responsabilité de l'industriel. L'assurance d'une qualité proactive par la maîtrise des processus au travers de la qualification / validation est un pilier capital de la gestion du risque et de l'assurance qualité pour un industriel.

Pour conclure cette thèse en une phrase : Si l'objectif de la réglementation est de garantir que la santé du patient n'est pas mise en danger, c'est au travers de la qualification / validation que les industries pharmaceutiques apportent la preuve que les risques liés à la sécurité du patient sont maîtrisés.

Références bibliographiques

Sources primaires :

[5] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), *Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication, BPF*, Décembre 2015, consultés du 05/02/2018 au 09/08/2018 [en ligne] [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/(offset)/2)

[6] The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, *Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients, Q7*, Novembre 2000, consulté le 20/01/2018 [en ligne] https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q7/Step4/Q7_Guideline.pdf

[7] Center for Drugs and Biologies and Center for Devices and Radiological Health Food and Drug Administration, *Guideline on General Principles of Process Validation*, Mai 1987, consulté le 08/04/2018 [en ligne] Kamm & Associates: fda-consultant.com [en ligne] <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070336.pdf>

[8] The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, *Pharmaceutical Development, Q8(R2)*, Août 2009, consulté le 12/05/2018 [en ligne] https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf

[9] The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, *Quality Risk Management, Q9*, Novembre 2005, consulté le 20/01/2018 [en ligne] https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf

[10] The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, *Pharmaceutical Quality System, Q10*, Juin 2008, consulté le 20/01/2018 [en ligne] https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf

[12] European Medicines Agency, *Guideline on process validation for the manufacture of biotechnology-derived actives substances and data to be provided in the regulatory submission*, Avril 2014, consulté le 25/01/2018 [en ligne] https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/draft-guideline-process-validation-manufacture-biotechnology-derived-active-substances-data-be_en.pdf

[13] European Medicines Agency, *Guideline on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions*, novembre 2016, consulté le 25/01/2018 [en ligne] https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-process-validation-finished-products-information-data-be-provided-regulatory-submissions_en.pdf

[19] The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, *Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology, Q2(R1)*, Novembre 2005, consulté le 03/03/2018 [en ligne] https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf

[21] The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, *Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological / Biological Products, Q5C*, Novembre 1995, consulté le 10/03/2018 [en ligne] https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q5C/Step4/Q5C_Guideline.pdf

[26] The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, *Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/biological entities), Q11*, Mai 2012, consulté le 02/02/2018 [en ligne] https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf

[30] Ordre National des pharmaciens, *Recommandations relatives au transport des produits de santé sous température dirigée (5°C +/- 3°C)*, Octobre 2012, consulté le 22/06/2018 [en ligne] <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Publications-ordinales/Recommandations-relatives-au-transport-des-produits-de-sante-5-C-3-C>

[31] European Medicines Agency, *Guideline on process validation for the manufacture of biotechnology-derived active substances and data to be provided in the regulatory submission*, avril 2016, consulté le 10/06/2019 [en ligne] https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-process-validation-manufacture-biotechnology-derived-active-substances-data-be-provided_en.pdf

Sources secondaires :

[1] Gouzik Astrid, « Stallergenes paralysé par un problème informatique en France », in *L'usine Nouvelle*, article du 08/12/2015, consulté le 07/04/2018 [en ligne] <https://www.usinenouvelle.com/article/stallergenes-paralyse-par-un-probleme-informatique-en-france.N367862>

[2] Fleitour Gaëlle, « Les résultats du nouveau Stallergènes plombés par ses difficultés de production », in *L'usine Nouvelle*, article du 28/04/2016, consulté le 07/04/2018, [en ligne] <https://www.usinenouvelle.com/article/les-resultats-du-nouveau-stallergenes-plombes-par-ses-difficultes-de-production.N388976>

[3] Gouzik Astrid, « Stallergenes à l'arrêt, les patients allergiques se tournent vers son concurrent ALK », in *L'usine Nouvelle*, article du 11/01/2016, consulté le 07/04/2018, [en ligne] <https://www.usinenouvelle.com/article/stallergenes-a-l-arret-les-patients-allergiques-se-tournent-vers-son-concurrent-alk.N372977>

- [4] Eucher Philippe, « La Thalidomide. Lorsque l'Histoire doit éclairer l'avenir », in *Louvain Medical*, p28 à 37, [en ligne] <https://thalidomide.ca/wp-content/uploads/2017/12/thalidomide-lorsque-lhistoire-doit-eclairer-lavenir.pdf>
- [11] Rédaction, « Révision de l'annexe 15 : les ICH imposés » dans *Industrie Pharma*, article du 01 mai 2014, consulté le 08/04/2018 [en ligne] <https://www.industriepharma.fr/revision-de-l-annexe-15-de-nouveaux-concepts-de-validation,54656>
- [14] Comité Biotech, *Biomédicaments en France, Etats des lieux 2014*, Les Entreprises du Médicament, rapport de septembre 2014, 33 pages, [en ligne] <https://www.leem.org/sites/default/files/Biom%C3%A9dicaments-etat-des-lieux-2014.pdf>
- [15] Johnson A. (et al.) « Training for Biotech Manufacturing Operator Competence », dans *Biophorum Operations Group*, 2016, consulté le 22/09/2018 [en ligne] http://biophorum.com/wp-content/uploads/dlm_uploads/2017/10/Training-for-competence.pdf
- [16] Levacher Eric (dir.), « Qualification et Validation dans l'industrie pharmaceutique », dans *Cahiers techniques de l'IMT*, Décembre 2014, p25 à 46
- [17] Pelletier Lionel, « Data Integrity : vers la mise en place d'un Data Management », dans *La Vague* n°57, Avril 2018, p27 à 30, consulté le 04/05/2018 [en ligne] https://a3p.org/wp-content/uploads/2018/04/LAVAGUE_57_DEF.pdf
- [18] Charbon Philippe, « Le lien entre réglementation, système qualité et Data Integrity », dans *La Vague* n°57, Avril 2018, p27 à 30, consulté le 04/05/2018 [en ligne] https://a3p.org/wp-content/uploads/2018/04/LAVAGUE_57_DEF.pdf
- [20] Caporal-Gautier J., Nivet J.M., « Guide de validation analytique, rapport d'une commission SFSTP, I. Méthodologie », dans *Banque de Données Santé Publiques (BDSP)*, Août 1992, p205 à 239, consulté le 26/02/2018 [en ligne] <http://www.bdsp.ehesp.fr/Base/Details?equation=guide%20validation%20analytique&start=1>
- [22] Laban Frédéric, « Stratégie de validation des procédés de nettoyage des équipements de production en industrie pharmaceutique », dans *La Vague (Cahier Pratique)*, n°38, Juin 2013, 8 pages, consulté le 23/05/2018 [en ligne] https://a3p.org/wp-content/uploads/2013/06/article_scientifique_vague38_0pdf_articles_38pdf3.pdf
- [23] Bourgeois Sophie, « La détermination du taux de recouvrement est une étape préliminaire, nécessaire lors d'un exercice de validation du nettoyage », dans *La Vague* n°54 : Juillet 2017, p41 à 43, consulté le 10/06/2018 [en ligne] https://a3p.org/wp-content/uploads/2017/07/LAVAGUE_54.pdf
- [24] Maestracci Florent, Ollivier Roland « Cleaning Validation for biotechnological substances : What acceptance criteria ? », dans *La Vague* n°54, Juillet 2017, p45 à 47, consulté le 10/06/2018 [en ligne] https://a3p.org/wp-content/uploads/2017/07/LAVAGUE_54.pdf

[25] Michel Etienne, « Health-based approach implementation for setting limits in cleaning validation for Vaccines/Biotech », dans *La Vague* n°54, Juillet 2017, p41 à 43, consulté le 10/06/2018 [en ligne] https://a3p.org/wp-content/uploads/2017/07/LAVAGUE_54.pdf

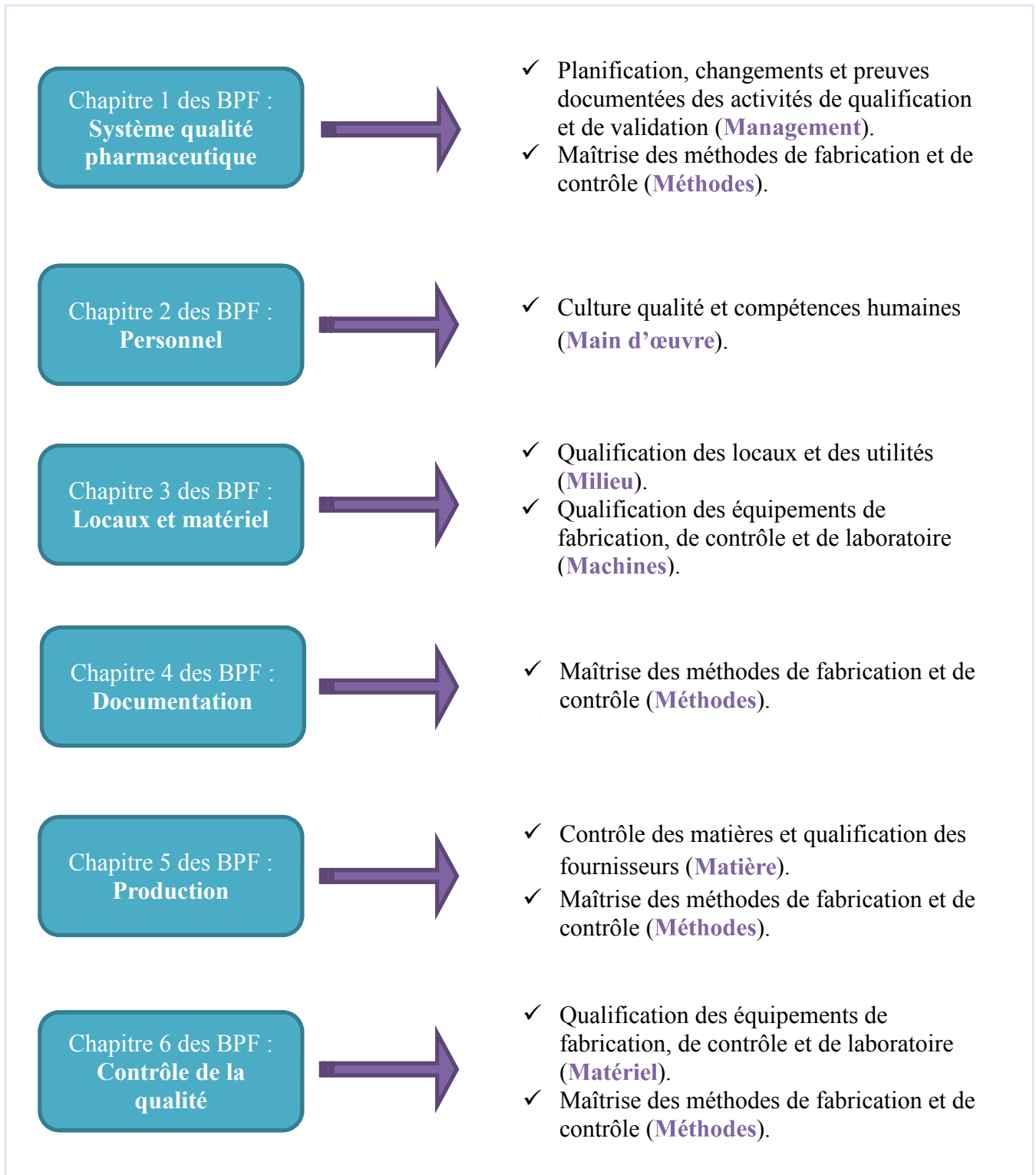
[27] Pluta, Paul L., «FDA Lifecycle Approach to Process Validation, What, Why and How? », dans *Journal of Validation Technology*, Printemps 2011, p51 à 61, consulté le 26/05/2018 [en ligne] <https://pdfs.semanticscholar.org/f6cc/1e0c331dd90e91031227df9f8bfb370a6820.pdf>

[28] Bozzone S. (et al.), « Process Validation : A Lifecycle Approach », dans *Parenteral Drug Association*, Technical report N°60, 2013

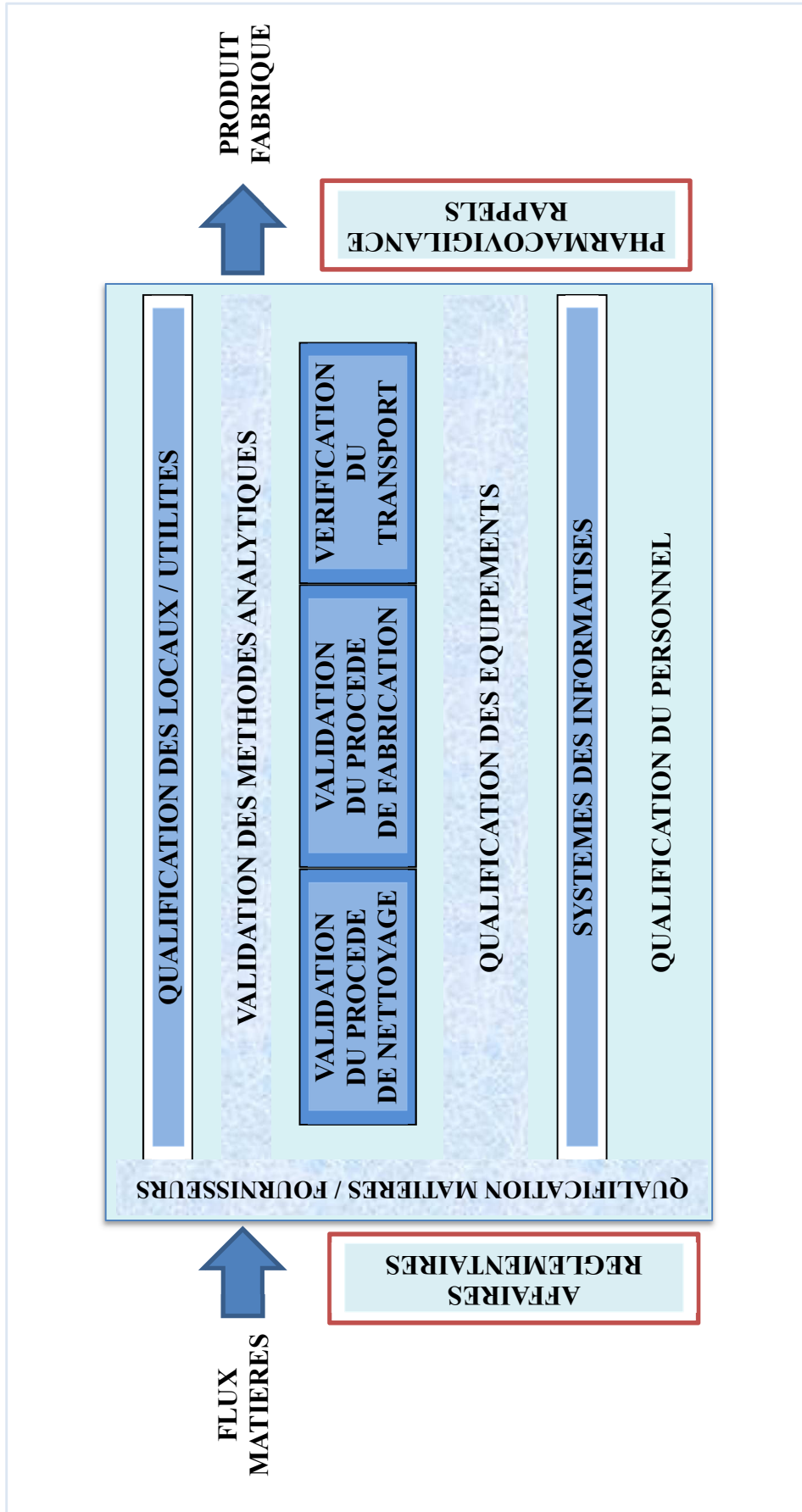
[29] Ball C. (et al.), « Continued Process Verification: An Industry Position Paper with example plan », dans *Biophorum Operations Group*, 2014, consulté le 15/09/2018 [en ligne] <https://www.biophorum.com/wp-content/uploads/2018/04/CPV-Case-Study-Interactive-Version.pdf>

Annexes

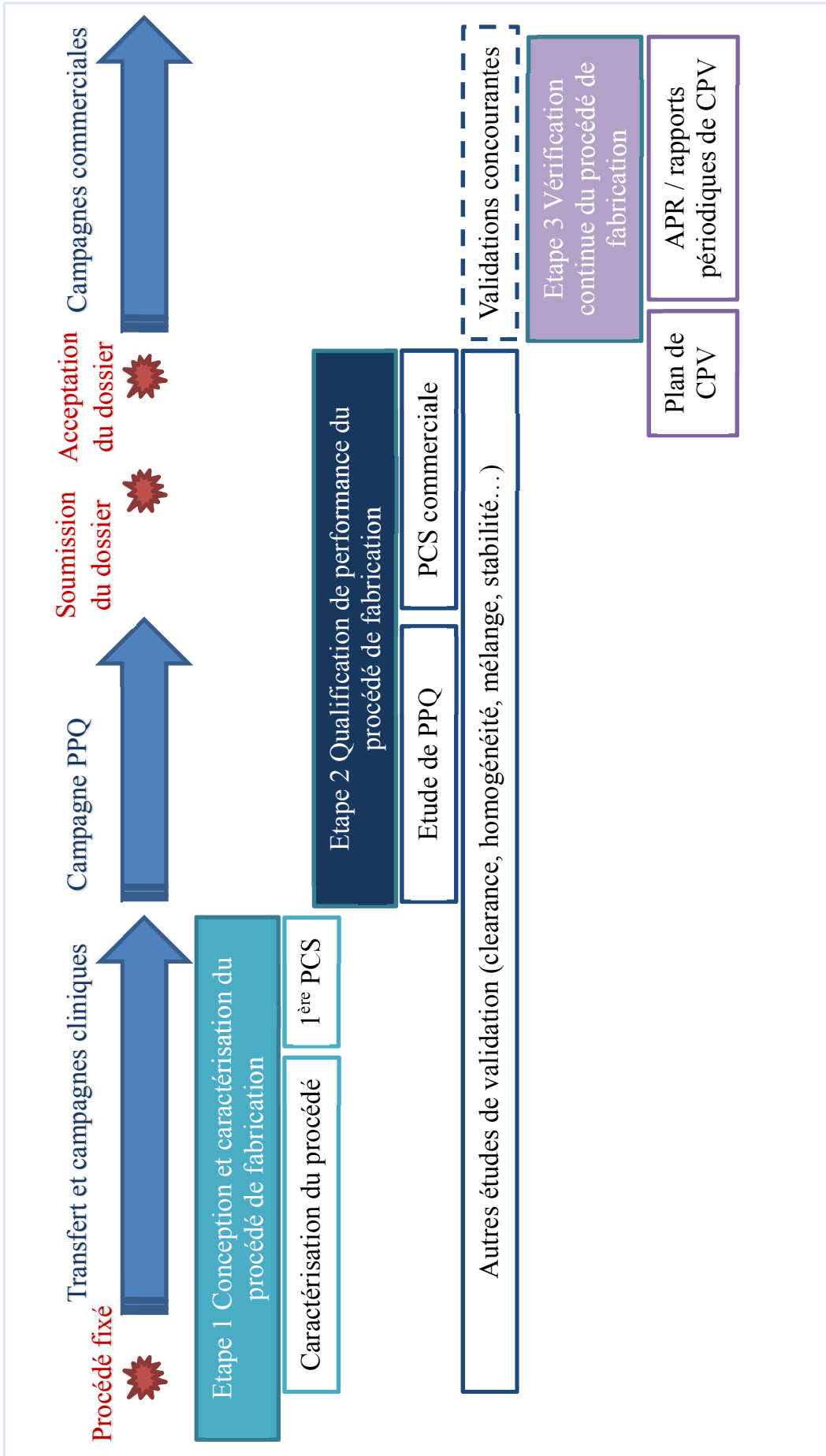
Annexe 1 : Requis des BPF et composantes entrant dans le procédé de fabrication d'un médicament



Annexe 2 : Illustration de ce que couvre le Plan Directeur de Validation (PDV)



Annexe 3 : Validation du procédé de fabrication au travers du cycle de vie du produit



Annexe 4 : Les études de stabilités

La stabilité d'un médicament est son aptitude à conserver ses propriétés physiques, chimiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites préalablement établies. Les données de stabilité sont des éléments clef du dossier soumis aux autorités de santé. Elles sont réalisées au minimum sur trois lots issus du procédé de fabrication à échelle commerciale. Le tableau ci-dessous détaille le contenu d'une étude de stabilité.

Etapas	Attendus
Définition de la stratégie	<p>Elle est à établir sur la base :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des connaissances du produit et de son utilisation - des attributs qualité indicateurs de la stabilité - du conditionnement et du système de fermeture - des conditions de stockage recherchées - du nombre de lots disponibles <p>Elle nécessite de fixer :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le conditionnement, le ratio volume/surface, le système de fermeture - le type et la durée d'étude de stabilité (long terme, accélérée, stressée) - les conditions de l'étude (température, humidité...) - la taille des échantillons - le nombre d'échantillons - des méthodes analytiques adaptées - les critères d'acceptation de l'étude - la fréquence des contrôles
Gestion des échantillons	<ul style="list-style-type: none"> - nombre d'échantillons fixés dans le protocole - étiquetage adapté - placés dans les conditions appropriées - gestion des échantillons <i>back-up</i> (échantillons réserves ou de secours)
Gestion des conditions	<ul style="list-style-type: none"> - conditionnement et système de fermeture fixés dans le protocole - enregistrement du remplissage - enregistrement des enceintes de stockage (qualifiées) - enregistrement des entrées et sorties des enceintes - enregistrement de la température et de l'humidité (et autres paramètres) - enregistrement de la durée de stockage
Contrôles	<ul style="list-style-type: none"> - fréquences des analyses fixées dans le protocole - méthodes analytiques adaptées pour le suivi des indicateurs de stabilité - exemples de tests à réaliser - physiques (ex : apparence, coloration) - chimiques et biologiques (ex : dosage, pH, produits de dégradation) - microbiologiques (ex : stérilité, charge bactérienne, pyrogène, endotoxine)
Conclusion	<ul style="list-style-type: none"> - critères d'acceptation fixés dans le protocole - analyse des données obtenues sur l'ensemble des lots

Annexe 5 : Les transferts de technologie

L'objectif d'un transfert de technologie est d'assurer la reproductibilité de la technologie transférée depuis un site source (site donneur) vers le site receveur. Il doit être adaptée au degré de connaissances, de complexité, au type et à la nature de la technologie à transférer. Le tableau ci-dessous propose la démarche à adopter lors d'un transfert de technologie. Le nouveau site receveur doit être enregistré dans le dossier réglementaire du produit.

Etapes	Attendus
Evaluation du transfert	<ul style="list-style-type: none"> - description et comparaison des équipements et des zones du site receveur - description de la taille d'un lot sur le site source et sur le site receveur - description et disponibilité de la documentation support - requis selon l'avancement du développement du procédé de fabrication
Mise en place du plan de transfert	<ul style="list-style-type: none"> - rédaction d'un plan de transfert - établissement d'une analyse de risque - protocole de transfert de technologie <ul style="list-style-type: none"> - avec les objectifs, responsabilités, instructions et critères d'acceptation - transfert des méthodes analytiques associées (selon protocoles associés) - formation du site receveur
Approbation de transfert	<ul style="list-style-type: none"> - rapport de transfert de technologie - évaluation des résultats - atteinte des critères d'acceptation - approbation par le site source

Annexe 6 : Exemple d'un résumé des requis de validation pour chaque étape de la validation du procédé de fabrication

Activité	Etape de validation du procédé de fabrication	Responsabilités
Rédaction du plan de validation du procédé	<p align="center">Etape 1</p> <p align="center">Conception et Caractérisation du procédé de fabrication</p>	Assurance Qualité
Qualification de la petite échelle		<p align="center">Développement</p> <p align="center">+ Toxicologue pour les études d'impuretés</p> <p align="center">+ Contrôle Qualité pour les études de stabilité</p>
Stabilité de la lignée cellulaire		
Etude de caractérisation (CQA, pCPP, CPP, KPP, non CPP/ non KPP)		
Etudes sur les matières premières (CMA, stabilité, impuretés)		
Etudes sur les intermédiaires (CQA, stabilité physico-chimique)		
Etude des temps de production Stabilité physico-chimique (<i>holding time</i> et <i>cumulative holding time</i>)		
Etudes sur le produit fabriqué (attributs qualités, CQA, congélation, stabilité)		
Etudes de stockage, nettoyage et durée de vie des résines et membranes		
Etudes de clearance des impuretés (issues du procédé + extractibles et relargables)		
Clearance virale 1 ^{ère} PCS (pour PPQ)		
Validation du nettoyage		
Etude de PPQ		
Etudes de <i>reprocessing</i>		
Confirmation stabilité de la lignée cellulaire		
Confirmation stabilité des matières premières		
Confirmation des temps de production Stabilité physico-chimique et microbiologique (<i>holding time</i> et <i>cumulative holding time</i>)		
Mélange des solutions et intermédiaires		
Stabilité physico-chimique et microbiologique des solutions et intermédiaires		
Confirmation de la clearance des impuretés (impuretés issues du procédé, matières premières, extractibles/relargables)		
Confirmation stockage, nettoyage, sanitisation et durée de vie des résines et membranes		
Confirmation de la stabilité et des études de congélation du produit		
Homogénéité de remplissage		
Validation du conditionnement Intégrité du contenant	<p align="center">Logistique</p>	
Vérification du transport		
Plan et rapports de CPV	<p align="center">Etape 3</p> <p align="center">Vérification continue</p>	<p align="center">Production + Assurance Qualité</p>

BERLAND, Amandine

Activités de qualification et de validation dans l'industrie pharmaceutique.

Exemple de mise en œuvre ; validation d'un procédé de fabrication d'un anticorps monoclonal.

100 feuilles, 19 illustrations, 15 tableaux. Thèse : Pharmacie ; Rennes 1; 2019 ; N°

Résumé : Pour garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments, un laboratoire pharmaceutique doit apporter la preuve d'une maîtrise adaptée de l'ensemble des processus qui constituent le cycle de vie du médicament. La qualification/validation est une notion fondamentale pour l'ensemble des référentiels sur lesquels s'appuient les établissements pharmaceutiques. Obligation réglementaire et outil obligatoire de l'Assurance Qualité, elle se veut proactive et permet le suivi et le contrôle des processus. Elle apporte la preuve que les risques liés à la sécurité du patient sont maîtrisés. La mise en œuvre de ces activités constitue un aspect clé de l'évaluation des dossiers pour l'AMM. La maîtrise de la qualité du produit fabriqué est soutenue par la maîtrise de la variabilité des composantes entrant dans le procédé de fabrication. Cette thèse s'intéresse à la maîtrise de ces composantes et présente l'exemple de la validation d'un procédé de fabrication d'un anticorps monoclonal.

Rubrique de classement : PHARMACIE

Mots-clés :

Industrie Pharmaceutique – biotechnologie – qualité
qualification – validation – validation de procédé

Mots-clés anglais MeSH :

Pharmaceutical industry – biotechnology – quality
qualification – validation – process validation

JURY:

Président :	Monsieur Pascal LE CORRE
Asseseurs :	Madame Elodie GUIDAT, Directrice
	Monsieur Arnaud BRUYERE, Examineur
	Monsieur Quentin MORJON, Examineur
	Monsieur Pierre-Nicolas BOIVIN, Examineur
