



HAL
open science

L'approche cycle de vie de la validation des procédés de fabrication pharmaceutiques : l'implémentation du suivi en continu des procédés à un produit historique

Adrien Escoubès

► To cite this version:

Adrien Escoubès. L'approche cycle de vie de la validation des procédés de fabrication pharmaceutiques : l'implémentation du suivi en continu des procédés à un produit historique. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03564231

HAL Id: dumas-03564231

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03564231>

Submitted on 10 Feb 2022

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2022

L'APPROCHE CYCLE DE VIE DE LA VALIDATION DES PROCÉDÉS DE
FABRICATION PHARMACEUTIQUES. L'IMPLÉMENTATION DU SUIVI
EN CONTINU DES PROCÉDÉS À UN PRODUIT HISTORIQUE.

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
SPÉCIALITÉ : INDUSTRIE

Par M. Adrien ESCOUBÈS

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 28/01/2022

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Présidente du jury :

Mme le Pr Corinne RAVELET

Membres :

M. le Dr Luc CHOISNARD (directeur de thèse)

Mme Tracy GARCIA

Mme Camille PRIMARD

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

ENSEIGNANTS - CHERCHEURS Année 2021 / 2022

Doyen de la Faculté - Pr. Michel SEVE
Vice-Doyen Pédagogie - Mr Pierre CAVAILLES
Vice-Doyen Recherche – Pr. Walid RACHIDI

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	Oui
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
CDD	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055	
PU-PH	BEDOUCHE	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	Oui
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042	Oui
MAST	BELLET	BEATRICE	-	
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS	
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	LRB /INSERM U 1039	Oui
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	TIMC	
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA	Oui
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	Oui
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309	Oui
Professeur Emérite	CALOP	JEAN		Oui
MCF	CAVAILLES	PIERRE	IAB	
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309	
AHU	CHEVALIER	SIMON	TIMC IMAG	
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS	
MAST	COMBE	JEROME	-	
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-	Oui
Professeur Emérite	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON	équív.
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408	Oui
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
PU-PH	FAURE	PATRICE	DPM – UMR5063	Oui
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042	Oui

Mise à jour le 06/09/2021 Sana HACHANI

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	HDR
PRCE	FITE	ANDREE	-	
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-	
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF Emérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	équiv.
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042	Oui
MCF	GONINDARD	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553	
Professeure Emérite	GRILLOT	RENEE	-	Oui
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS	
CDD	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055	
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042	
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	LEENHARDT	JULIEN	INSERM – U1039	
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	Oui
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-	
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042	
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055	Oui
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209	Oui
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS	Oui
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, THEMAS	
PU	RACHIDI	WALID	BGE/BIOMICS/ CEA	Oui
PU	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042	Oui
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-	Oui
PU-PH	SEVE	MICHEL	TIMC	Oui
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
CDD	TRUFFOT	AURELIE		
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF	WARTHER	DAVID	DPM	
Professeur Emérite	WOUESSIDJEW	DENIS	-	Oui

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche INSERM
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institute for Advanced Biosciences
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel
MCF : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
PU : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
UMR : Unité Mixte de Recherche
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Remerciements

Cette thèse est l'aboutissement de mes années d'études de pharmacie. Ce fût des années inoubliables.

Je tiens à remercier en premier lieu Monsieur Luc Choisnard d'avoir accepté d'être mon Directeur de thèse. Il a réussi à me transmettre une passion, peu commune au sein des étudiants en pharmacie, des statistiques lors de ses cours.

Je remercie également Madame Corinne Ravelet pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

J'adresse mes remerciements à Tracy Garcia et Camille Primard qui ont toutes deux accepté, et cela avec un grand intérêt, de juger ce travail.

Un grand merci à Damien Bonnet qui a accepté, sans hésiter, de répondre à toutes mes questions.

Je souhaite remercier bien entendu toute ma famille.

Ma mère et mon père, qui ont toujours été là pour moi dans les moments les plus durs. Merci pour tout le soutien et l'amour que vous m'avez apporté.

Mes sœurs, Juliette et Charlotte, que j'affectionne autant l'une que l'autre.

Mes grands-parents, mes cousins, cousines, tantes et oncles avec qui les repas du mercredi midi me manquent et dont les souvenirs m'emplissent de nostalgie.

Je remercie aussi tous mes amis avec qui j'ai passé mes années d'études de pharmacie de Grenoble, Momo, Thomas, Souriya, Rallo, Sélim, Audric... Désolé je ne peux pas tous vous citer mais le cœur y est. J'aurai toujours des souvenirs impérissables de ces années passées à vos côtés sur les bancs de la faculté. Et je remercie particulièrement Camille, car sans toi, je pense que je n'aurais jamais pu avoir ma PACES et je ne serais pas là à écrire ces mots.

Je remercie mes amis de Lycée avec qui j'ai pu rester en contact, Alexis, Simon et Arnaud. Même si nous sommes loin physiquement nous resterons à jamais amis.

Pour finir je remercie Lise, qui me soutient tous les jours et qui fait de moi une meilleure personne au quotidien. Ce fut trois années incroyables à tes côtés. Merci pour ton aide sur cette thèse et pour tout ton amour. Pour tous les voyages que nous avons pu faire et qu'il reste à faire.

Manarola restera gravé à jamais dans mon cœur...

Table des matières

Liste des figures	8
Liste des tableaux	9
Liste des abréviations	10
Introduction	11
1. Généralités, historique et approches de la validation des procédés	13
1.1 Définition de la validation	13
1.2 Généralités réglementaires.....	13
1.3 Historique et approche traditionnelle.....	15
1.4 Une nouvelle vision : les lignes directrices ICH	17
1.4.1 ICH Q8 : La qualité par la conception	17
1.4.1.1 Profil Qualité Cible (QTPP).	19
1.4.1.2 Identification des attributs qualités critiques (CQA).	20
1.4.1.3 L'identification des paramètres procédé critiques (CPP) et des attributs matière critiques (CMA).	20
1.4.1.4 Construction de l'espace de conception.	21
1.4.1.5 Stratégie de contrôle	22
1.4.2 ICH Q9 : La maîtrise du risque	23
1.4.3 ICH Q10 : Le système qualité pharmaceutique.....	24
1.4.3.1 Généralités	24
1.5 FDA : L'approche cycle de vie de la validation des procédés	27
1.5.1 Phase 1 : Process Design.....	29
1.5.2 Phase 2 : Process Qualification	31
1.5.3 Phase 3 : Continued Process Verification	31
1.6 Le point de vue Européen	33
1.6.1 Généralités.....	33
1.6.2 Stratégies de validation (phase 2).....	35

1.6.3	Le suivi en continu du procédé (phase 3).....	36
2.	Organisation du suivi en continu des procédés	37
2.1	Documentation relative au CPV	37
2.1.1	Plan de CPV	37
2.1.2	Rapport CPV	38
2.2	Les outils statistiques utilisés lors de la CPV	38
2.2.1	Généralités sur la maîtrise statistique des procédés (MSP).....	39
2.2.2	Préambule : la normalité.....	40
2.2.3	Carte de contrôle	41
2.2.3.1	Généralités	41
2.2.3.2	Type de carte de contrôle.....	42
2.2.3.3	Interprétation des cartes de contrôle.....	45
2.2.4	Étude de Capabilité	48
2.3	Calcul des limites dans le cadre de la CPV	51
2.4	Identification et réponse à un signal statistique	52
2.5	CPV et Revue Qualité Produit.....	53
2.6	Gestion du changement	54
2.7	Gestion des données de CPV	54
2.8	Exemple d'implémentation du suivi en continu des procédés dans le cas d'un produit historique.....	56
2.8.1	Enjeux de l'implémentation pour un produit historique	57
2.8.2	Identification des paramètres et attributs.....	59
2.8.3	Identification des CQA et sélection des attributs qualité à suivre.....	59
2.8.4	Identification des CPP et CMA et sélection des attributs qualité à suivre	62
2.8.5	L'étude de l'historique du produit.....	62
2.8.5.1	Analyse de risques	63
2.8.5.2	Détermination du suivi des attributs matière et paramètres procédé	64

2.8.6	En cas de variabilité inacceptable	64
2.8.7	Conclusion de l'implémentation	65
3.	Discussion sur l'approche cycle de vie et sur la phase de CPV.....	66
3.1	Méthodologie.....	66
3.2	Analyse de l'entretien.....	67
3.2.1	Introduction : Présentation	67
3.2.2	Avantages et inconvénients de l'approche cycle de vie.....	67
3.2.3	Les attentes des organismes réglementaires (FDA et EMA)	70
3.2.4	Point sur la situation des entreprises concernant le CPV	71
3.2.5	Perspectives de la CPV	73
	Conclusion.....	75
	Annexe n°1 :.....	78
	Annexe n°2.....	79
	Annexe n°3 :.....	87
	Bibliographie.....	90

Liste des figures

Figure 1 : Frise chronologique des principaux textes de loi, normes et lignes directrices relatifs à la validation des procédés.....	15
Figure 2 : Triangle CTD provenant de ligne directrice ICH M4 « Common Technical Document » (15).....	18
Figure 3 : Différentes étapes de la démarche QbD.	19
Figure 4 : Exemple de procédé de fabrication (CPP, CMA et CQA).	21
Figure 5 : Aperçu d'un processus de gestion du risque qualité provenant de l'ICH Q9 (2).....	23
Figure 6 : Schéma du modèle de système qualité pharmaceutique ICH Q10 (3).	27
Figure 7 : Approche historique versus approche cycle de vie de la FDA.	28
Figure 8 : Vision d'ensemble de l'approche cycle de vie de la validation des procédés par la FDA.	29
Figure 9 : Vue d'ensemble des deux phases de CPV.....	32
Figure 10 : Schéma synthétisant l'organisation d'une démarche CPV.	37
Figure 11 : Courbe de Gauss.	41
Figure 12 : Exemple d'une carte de contrôle.	42
Figure 13 : Schéma décisionnel pour le choix du type de carte de contrôle.	44
Figure 14 : Exemple de carte de contrôle X barre-S de la dureté de comprimés sur 30 lots. ..	45
Figure 15 : Exemple de carte de contrôle pour un procédé sous contrôle statistique.	45
Figure 16 : Exemple d'un histogramme des capacités.....	48
Figure 17 : Portée de la validation informatique du CPV ("Continued process verification and the validation of informatics systems" BioPhorum Operations Group Ltd ® (32)).	55
Figure 18 : Procédé de fabrication du médicament α	56
Figure 19 : Stratégie d'implémentation du QbD et du suivi en continu du procédé pour un produit historique.	57
Figure 20 : Graphique en radar synthétisant les résultats de l'enquête du BioPhorum sur le niveau moyen de maturité du processus de CPV en 2014 et 2016 (auprès de ses entreprises membres).....	72

Liste des tableaux

Tableau 1 : Application du système de monitoring de la performance du procédé et de la qualité du produit tout au long du cycle de vie du produit (3).	26
Tableau 2 : Comparaison de l'approche cycle de vie entre la guideline de la FDA et l'annexe 15 des BPF européennes (27).....	34
Tableau 3 : Différences entre causes assignables (ou spéciales) et causes communes.	39
Tableau 4 : Cartes de contrôle et étude de capabilité.....	40
Tableau 5 : Présentation des cartes de contrôle pour variables quantitatives et pour attributs.	43
Tableau 6 : Liste des huit règles de Nelson (30).	47
Tableau 7 : Calcul des indicateurs de capabilité (32).....	50
Tableau 8 : Interprétation des valeurs d'indice de capabilité (25).	51
Tableau 9 : Analyse permettant d'identifier la criticité des attributs qualité du médicament α et leur inclusion dans le suivi en continu des procédés.....	60
Tableau 10 : Exemple de Paramètre Procédé et Attribut Matière pour le procédé de fabrication du comprimé α	62
Tableau 11 : Analyse de risques des CPP et CMA de l'étape de compression du médicament α	63
Tableau 12 : Analyse des attributs matière et paramètres procédé de l'étape de compression du médicament α afin de déterminer leur inclusion dans le suivi en continu des procédés.....	64
Tableau 13 : Synthèse des CQA, CPP et CMA identifiés pour le médicament α	65
Tableau 14 : Avantages et inconvénients de l'approche cycle de vie.	68

Liste des abréviations

ISO = International Organization for Standardization

BPF = Bonnes Pratiques de Fabrication

cGMP = current Good Manufacturing Practice

FDA = Food and Drug Administration

ICH = The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

EMA = European Medicines Agency

CPV = Continued Process Verification

CTD = Common Technical Document

QTPP = Quality Target Product Profile

CQA = Critical Quality Attributes

CPP = Critical Process Parameters

CMA = Critical Material Attributes

PAT = Process Analytical Technology

OPV = Ongoing Process Verification

OOT = Out Of Trend

RQP = Revues Qualité Produit

ARP = Annual Product Review

SMQ = Système Management de la Qualité

SOP = Standard Operating Procedure

CAPA = Corrective Action Preventive Action

MES = Manufacturing Execution System

ERP = Enterprise Resource Planning

LIMS = Laboratory Information Management System

URS = User Requirement Specifications

MSP = Maîtrise Statistique des Procédés

Introduction

La validation des procédés est un sujet central dans l'industrie pharmaceutique. Elle permet d'assurer qu'un procédé de fabrication produit des médicaments répondant aux exigences de qualité attendues avec répétabilité. Historiquement la validation s'appuyait en général sur un nombre défini de lots à l'échelle commerciale (généralement trois) puis sur des lots de revalidation périodiques.

Le 25 janvier 2011 la Food and Drug Administration (FDA) publie la ligne directrice « Process Validation : General Principles and Practices » qui vient redéfinir la validation des procédés au sein de l'industrie pharmaceutique en introduisant le concept de cycle de vie provenant des ICH Q8, Q9 et Q10 (1–3).

Ces nouvelles recommandations tendent à élargir la vision antérieure de la validation en l'étendant tout au long du cycle de vie du médicament, soit, du développement jusqu'à l'arrêt de la commercialisation. Pour la mise en place de nouveaux processus de production sur de nouveaux produits, la validation des procédés est désormais découpée en trois phases « *Process design* », « *Process qualification* » et « *Continued process verification (CPV)* » (ou suivi en continu des procédés). Cette approche est centrée sur la connaissance des procédés de fabrication et sur le contrôle des étapes du procédé afin d'assurer le maintien de l'état validé. Notamment en identifiant et contrôlant les sources de variation influençant les performances du procédé et la qualité du produit.

Une problématique soulevée est l'implémentation de l'approche pour des produits historiques (ou « legacy product ») qui sont des médicaments commercialisés depuis de nombreuses années. En effet, ces produits n'ont pas été développés, ni validés selon l'approche cycle de vie, mais sont tout de même concernés par la phase 3 de suivi en continu des procédés.

Cette thèse comporte trois parties. Dans un premier temps, j'aborderai des généralités et l'historique sur la validation, et je détaillerai les différentes approches de la validation des procédés. Je commencerai par des aspects réglementaires sur la validation. Pour la compréhension je détaillerai les lignes directrices ICH Q8, Q9 et Q10. Puis je détaillerai le point de vue actuel américain de la FDA pour finir par celui européen de l'EMA. Le point de vue américain sera abordé en premier ; ce sont eux qui ont décrit en premier l'approche cycle de vie de la validation.

La seconde partie traitera de l'organisation du suivi en continu des procédés. J'aborderai les outils statistiques utilisés, la documentation et les problématiques. Pour finir je détaillerai un cas d'implémentation pour un produit historique.

Enfin, je conclurai sur une discussion sur l'approche cycle de vie et sur la CPV. Elle abordera les avantages et inconvénients, les attentes des agences réglementaires ou encore les perspectives de l'approche. Elle sera basée sur l'interview de Monsieur Damien Bonnet, Responsable vérification en continu des procédés sur le site de Patheon Thermo Fisher situé à Bourgoin-Jallieu.

1. Généralités, historique et approches de la validation des procédés

1.1 Définition de la validation

Étymologiquement, le mot validation provient du mot latin *validare* signifiant « fortifier ». La validation est, en soit, l'action de rendre ou déclarer valide. Selon le dictionnaire Le Robert l'adjectif valide est défini comme « *qui présente les conditions requises pour produire son effet* » (4).

La norme ISO 9001:2015 décrit des exigences pour la mise en place d'un système de management de la qualité (5). Elle définit la validation comme « *La confirmation par l'examen et la fourniture de preuves objectives que des exigences spécifiées ont été remplies. Les actions de validations vérifient que la définition répond au besoin* ». Cette définition renvoie à la notion de qualité étant donné les mots-clés utilisés comme « exigences [...] remplies » ou « répond au besoin ». En effet, selon l'ISO 9000:2015 la qualité est définie comme « *l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques à satisfaire des exigences* ». Validation et qualité sont donc deux notions fortement liées, le concept de validation découlant du besoin de qualité d'un produit. Le médicament est un produit avec des exigences de qualité strictes, l'étape de validation est donc centrale afin de garantir la sécurité du patient (5,6).

Une définition de la validation plus spécifique à l'industrie pharmaceutique est la suivante : « *Opération destinée à démontrer, conformément aux principes des Bonnes Pratiques de Fabrication, qu'une procédure, un procédé, un équipement, une matière, une activité ou un système conduit effectivement aux résultats escomptés* » (7).

Traditionnellement dans l'industrie pharmaceutique la validation comporte les opérations de qualification et de validation des procédés. La validation peut concerner les procédés de fabrication, le nettoyage ou encore les systèmes informatisés... Dans cette thèse j'aborderai principalement la validation des procédés de fabrication.

1.2 Généralités réglementaires

Cette partie a pour objectif de présenter des notions réglementaires qui seront, par la suite, abordées dans les différentes parties de cette thèse.

Avant toute chose, il est primordial d'introduire les Bonnes Pratiques de Fabrication ou BPF. Ce sont des référentiels d'exigences réglementaires relatives à la fabrication des médicaments à usage humain et vétérinaire (7). Elles assurent que les produits sont fabriqués et contrôlés en

accord avec les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'autorisation de mise sur le marché des médicaments.

L'*Organisation Mondiale de la Santé* décrit les BPF comme « un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché » (8).

Au niveau Européen c'est la *Commission Européenne* qui harmonise les BPF des différents pays. Les BPF européennes sont organisées en 4 parties :

- Partie 1, bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain ;
- Partie 2, bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives utilisées comme matière première dans les médicaments ;
- Partie 3, documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication ;
- Partie 4, guide des bonnes pratiques de fabrication spécifiques aux médicaments de thérapie innovante.

Ces parties sont complétées par 19 annexes. C'est l'annexe 15 des BPF qui décrit les principes de qualification et de validation s'appliquant aux installations, à l'équipement, aux utilités et aux procédés utilisés pour la fabrication de médicaments.

En complément, des lignes directrices sont également élaborées par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) pour compléter et harmoniser les pratiques Européennes. Elles ont pour but de guider les industriels du médicament et ne sont pas des exigences réglementaires.

L'EMA est l'organisme chargé de l'évaluation scientifique des médicaments, principalement des médicaments innovants et de hautes technologies, qui sont développés par des entreprises pharmaceutiques en vue de leur utilisation dans l'Union européenne. Elle est constituée de sept comités scientifiques. Les lignes directrices de l'EMA sont établies en coopération avec les experts de ses comités scientifiques et groupes de travail.

Concernant les Etats-Unis, l'organisme réglementaire gérant les produits de santé est la *Food and Drug Administration* (FDA). Elle fournit Les Bonnes Pratiques de Fabrication américaines qui sont communément nommées cGMP pour « *current Good Manufacturing Practuce* ». Elles sont régies sous le texte de loi « Code of Federal Regulations, Title 21, part 211 CURRENT GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICALS. » Elles

sont constituées de 11 chapitres généraux, similaires d'une manière générale à ceux décrits dans les textes européens.

Cependant, la validation des procédés n'y est pas décrite spécifiquement (9). C'est la directive « Guideline on General Principles of Process Validation » sortie en 1987 qui détaille le point de vue de la FDA sur le sujet de la validation des procédés dont la mise à jour a été publiée en 2011.

1.3 Historique et approche traditionnelle

Afin de faciliter la compréhension de cette partie, la Figure 1 ci-dessous regroupe chronologiquement les différents textes de loi, normes et lignes directrices qui vont être évoqués lors de cette thèse.

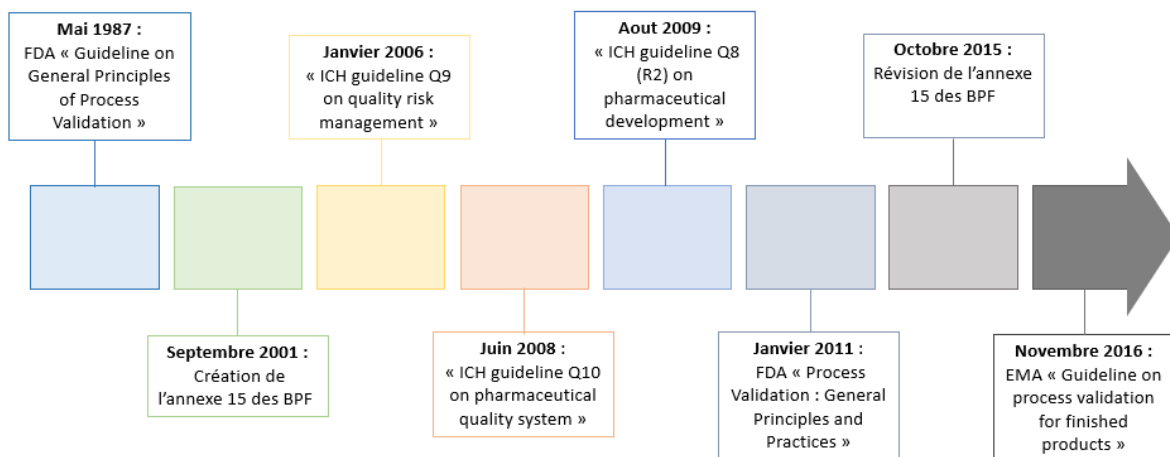


Figure 1 : Frise chronologique des principaux textes de loi, normes et lignes directrices relatifs à la validation des procédés.

Historiquement les produits pharmaceutiques étaient fabriqués et mis sur le marché sans contrôle de la qualité du produit, ce qui, inévitablement, conduisit à de sérieuses conséquences sur les patients. Des scandales sanitaires liés aux médicaments dans les années 1960 et 1970 ont mis en exergue la nécessité d'améliorer la qualité pharmaceutique (10,11). Ce sont les épidémies de septicémies nosocomiales causées par les bactéries *Enterobacter cloacae* et *Pantoea agglomerans* qui ont mis en évidence le manque de qualité dans les procédés de stérilisation de solutions parentérales (12). C'est en réponse à cet incident que vers le milieu des années 70 deux représentants de la FDA, Ted Byers et Bud Loftus, ont évoqué pour la première fois les concepts de validation et qualification (10,11). À l'origine, la validation s'adressait aux

procédés associés aux produits parentéraux, mais a été rapidement élargie à d'autres procédés (contrôle environnemental, remplissage aseptique...).

En 1978, avant la création de la première ligne directrice, le programme de conformité intitulé « Drug Process Inspections » proposa une première définition où l'idée d'une approche cycle de vie est déjà présente :

« (...)collection and evaluation of data, preferably, beginning from the process development phase and continuing through into the production phase » (11).

Le sujet de la validation des procédés fut discuté au sein de la communauté scientifique pendant presque 10 ans avant que les premières recommandations ne soient établies. En effet, c'est en mai 1987 que la FDA publie le document « Guideline on General Principles of Process Validation (the 1987 guidance) ». Dans ce texte la validation des procédés est décrite comme : « *Establishing documented evidence which provides a high degree of assurance that a specific process will consistently produce a product meeting its predetermined specifications and quality attributes* » (13). Contrairement à la définition de 1978, l'approche cycle de vie n'est plus mentionnée.

L'approche dite traditionnelle de la validation découle de la définition de 1987. Elle est considérée comme une étape avant la production commerciale où un nombre défini de lots sont fabriqués consécutivement dans des conditions de routine afin de justifier la robustesse du procédé. Un procédé robuste possède des performances stables dans le temps et qui ne sont pas affectées par des variations externes (14). Le nombre de lots doit être suffisant pour démontrer la reproductibilité du procédé et doit être ajusté en fonction des risques. Il existe un consensus d'au moins 3 lots de validation. Le maintien de l'état validé est assuré par les revalidations périodiques du procédé.

Cependant, avec cette approche la validation des procédés est perçue comme une étape isolée et contraignante. Elle est parfois entreprise dans le seul but de satisfaire les exigences réglementaires, au détriment d'une réelle intégration au développement de procédés fiables et efficaces. Une mauvaise compréhension du procédé et une identification inefficace des variations ont conduit à des problèmes de robustesse lors de la validation et de l'utilisation du procédé à usage commercial (11).

1.4 Une nouvelle vision : les lignes directrices ICH

L'approche cycle de vie de la validation des procédés se base sur de nombreuses notions provenant des lignes directrices ICH. Il est donc essentiel d'introduire ces éléments avant de détailler l'approche.

Créé en 1990, The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) est un conseil international qui rassemble les autorités de réglementation et les représentants de l'industrie d'Europe, du Japon et des Etats-Unis. Cette structure a pour vocation d'harmoniser les exigences réglementaires en termes de pratiques industrielles pharmaceutiques. Pour cela, la structure propose des lignes directrices via un processus de consensus scientifique.

Les ICH Q8, Q9 et Q10 sont des lignes directrices qui décrivent de nouveaux concepts de gestion de la qualité pharmaceutique. Dans les années 2000 un nouveau paradigme dans le développement des procédés de fabrication, la qualité par conception, est formalisée au travers de la ligne directrice L'ICH Q8. Le texte fournit un certain nombre de notions de la qualité par la conception destinée à servir de base pour la validation des procédés. Il est associé à une approche globale du management de la qualité (ICH Q10) et une maîtrise du risque (ICH Q9) (1–3).

1.4.1 ICH Q8 : La qualité par la conception

La ligne directrice ICH Q8 porte sur le développement pharmaceutique et se décompose en deux parties. La première partie suggère le contenu de la partie 3.2.P.2 (Pharmaceutical Development) du module 3 d'un dossier d'enregistrement au format CTD (Common Technical Document). Ce format permet d'harmoniser les dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament auprès des autorités de santé. Ces dossiers permettent l'autorisation la commercialisation d'un médicament après examen de ces derniers par les autorités compétentes. Le format CTD est encadré par les ICH avec la ligne directrice ICH M4 « Common Technical Document ». La Figure 2 est une représentation du triangle CTD. Il est organisé en 5 modules :

- Module 1 : Données administratives (spécifiques au pays);
- Module 2 : Résumés des modules 3, 4 et 5;
- Module 3 : Qualité;
- Module 4 : Rapports des études non cliniques ;
- Module 5 : Rapports des études cliniques.

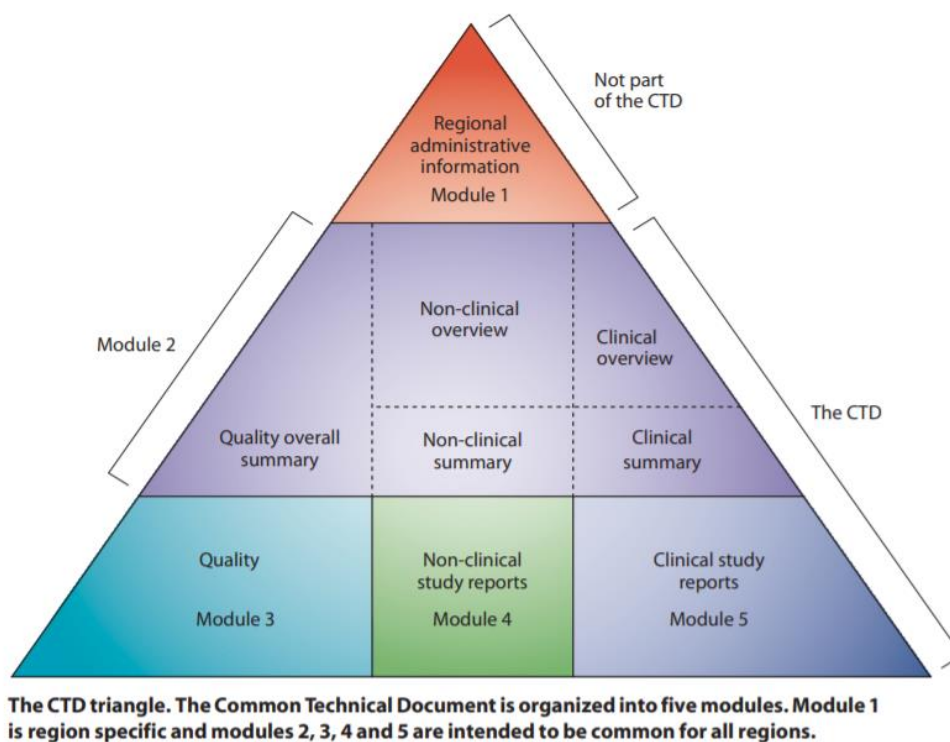


Figure 2 : Triangle CTD provenant de ligne directrice ICH M4 « Common Technical Document » (15).

La seconde partie de l'ICH Q8 est une annexe qui introduit les principaux concepts du développement pharmaceutique basés sur une nouvelle approche avec une prise en compte de la qualité dès la conception. Cette partie vient aussi donner des indications sur la mise en œuvre de l'approche dans la section 3.2.P.2 du CTD (sous partie du module 3).

L'un des piliers de cette nouvelle approche de qualité pharmaceutique est le concept de la qualité dès la conception ou *Quality by Design* (QbD). Il est fondé sur une compréhension basée sur une démarche scientifique et sur la maîtrise des risques, contrairement aux méthodes empiriques traditionnelles. Cette approche vise à identifier et contrôler les paramètres influant sur la qualité du produit. La prise en compte de la qualité est donc intégrée dès la phase de développement du médicament. Les avantages de cette approche sont le gain d'efficacité, de sûreté et une meilleure maîtrise de la qualité du médicament. La qualité n'est plus uniquement sur un contrôle des paramètres de sortie, mais également une maîtrise des paramètres d'entrée. L'ICH Q8 vient donc définir les étapes et outils propres à la méthode de QbD.

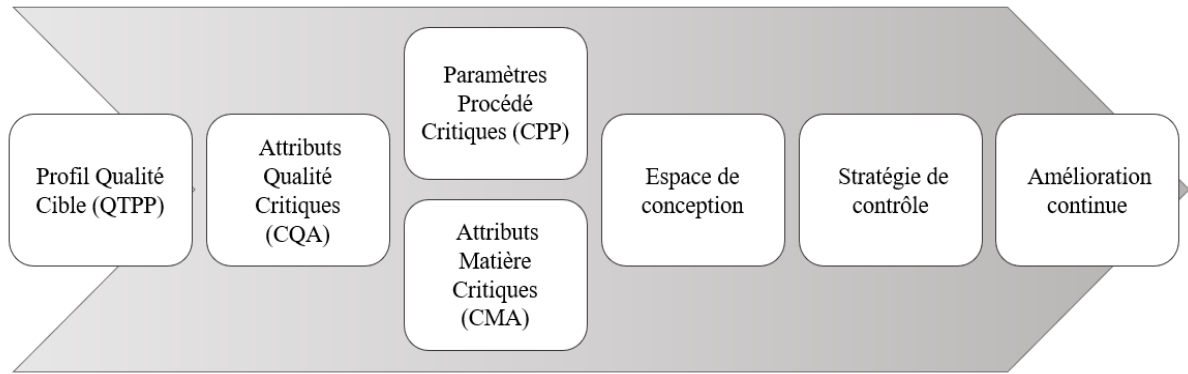


Figure 3 : Différentes étapes de la démarche QbD.

La Figure 3 donne une vision d'ensemble des étapes qui vont être ensuite détaillées dans les sous-sections suivantes.

1.4.1.1 Profil Qualité Cible (QTPP).

La première étape est la construction du Profil Qualité Cible du produit ou *Quality Target Product Profile (QTPP)*. La définition de l'ICH est « un résumé prospectif des caractéristiques qualité du produit qui doivent idéalement être satisfaites pour assurer la qualité souhaitée au regard de la sûreté et l'efficacité du produit administré ». C'est un cahier des charges du médicament comprenant une description du médicament résumant ses caractéristiques attendues permettant de répondre à la cible thérapeutique. Il doit être mis à jour en fonction des changements sur le procédé de fabrication. Ce document permet de formaliser et tracer l'évolution de l'état des connaissances tout au long du cycle de vie du produit. Ci-dessous une liste non exhaustive du contenu du QTPP :

- La structure de la substance active (poids moléculaire, conformation...)
- Les paramètres physico-chimiques de l'actif (pH, point d'ébullition, solubilité, polymorphisme...);
- L'identification et la caractérisation des impuretés ;
- Les résultats des études de pharmaco-toxicologique in-vivo et in-vitro ;
- Les tests fonctionnels appuyant le mécanisme d'action du médicament ;
- Les caractéristiques du produit fini permettant de satisfaire son efficacité et sa sûreté ;
- La composition du produit fini ;
- La voie d'administration du médicament ;
- Une description du conditionnement assurant la stabilité et l'intégrité ;
- Critère justifiant l'intégrité du conditionnement et des conditions de stockage associées.

1.4.1.2 Identification des attributs qualités critiques (CQA).

La deuxième étape est la définition des attributs qualités critiques (CQA). Ce terme est défini comme « une propriété ou caractéristique physique, chimique, biologique ou microbiologique qui doit être comprise dans une limite, une fourchette ou une distribution appropriée afin de garantir la qualité désirée du produit ».

Les aspects de qualité essentiels sont généralement associés à la substance pharmaceutique, aux excipients, aux produits intermédiaires (matières en cours de fabrication) et au produit pharmaceutique» (1). Les CQA sont donc des attributs qui vont directement retranscrire la qualité du produit. Cela peut être par exemple la teneur en principe actif, car sa variabilité est critique pour l'innocuité et l'efficacité du médicament vis-à-vis du patient.

1.4.1.3 L'identification des paramètres procédé critiques (CPP) et des attributs matière critiques (CMA).

Un CPP est un paramètre procédé dont la variabilité a un impact sur un CQA et qui doit donc être surveillé ou contrôlé pour garantir que le procédé produit la qualité souhaitée. Par exemple, cela peut être la vitesse de rotation d'un mélangeur ou la température du produit au cours d'une étape de granulation.

Un CMA est une propriété ou caractéristique physique, chimique, biologique ou microbiologique d'une matière d'entrée qui doit se situer dans une limite, une plage ou une distribution appropriée pour garantir la qualité souhaitée du produit. Par exemple, cela peut être la distribution granulométrique d'une matière.

L'ICH Q8 préconise l'utilisation de l'analyse de risque pour effectuer cette identification (en lien avec l'ICH Q9). En effet, l'évaluation des risques doit être incluse au début du développement pharmaceutique et doit être revue continuellement en prenant compte toute nouvelle information et connaissance acquise lors du développement.

Les CMA et CPP seront donc les facteurs d'entrée et les CQA les données en sortie de procédé. La Figure 4 est un exemple de procédé de fabrication comportant trois opérations unitaires (granulation, mélange et compression). Pour chacune de ces opérations, des CMA et CPP vont influencer les CQA des comprimés finaux.

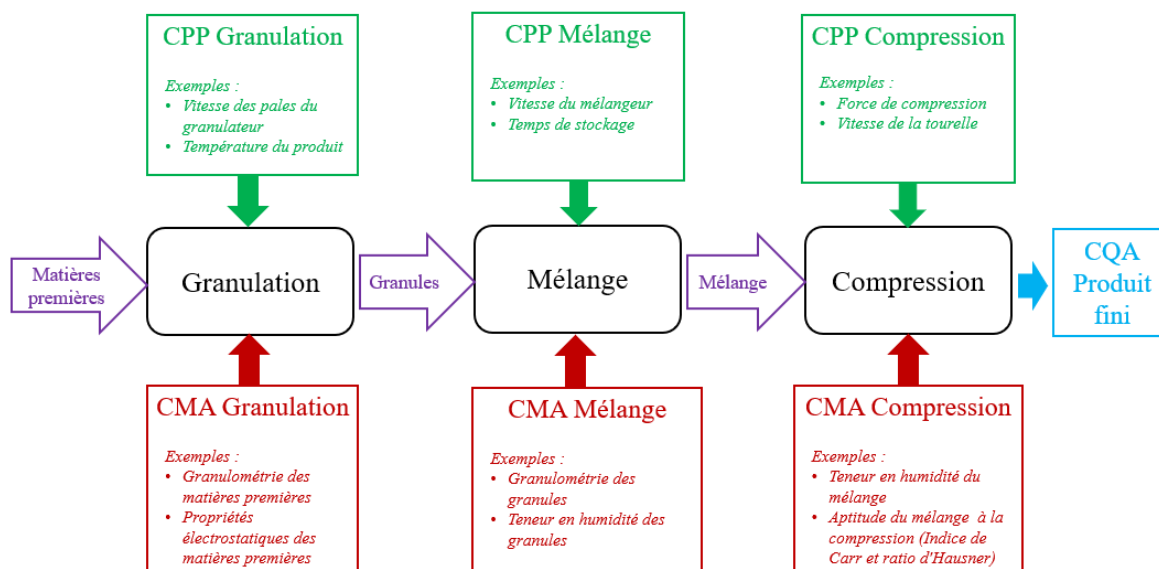


Figure 4 : Exemple de procédé de fabrication (CPP, CMA et CQA).

1.4.1.4 Construction de l'espace de conception.

L'espace de conception est l'espace à l'intérieur duquel chaque paramètre et attribut peut varier en préservant la qualité, l'efficacité et la sécurité du produit telles que définies dans le cahier des charges du produit. Il représente la relation entre les données d'entrée (CPP et CMA) et les attributs de qualité en sortie (CQA).

Une modification des CPP et CMA à l'intérieur de cet espace de conception n'est pas considérée comme un changement, car il n'impacte pas la qualité du médicament. Un changement est défini par une modification à l'extérieur de cet espace (1).

L'analyse de risque permet, sur la base de données existantes, de définir les relations entre CQA, CMA et CPP.

Si l'analyse de risque n'est pas suffisante, il peut être nécessaire d'acquérir de nouvelles données et de les étudier à l'aide d'outils comme des plans d'expérience. Ces outils vont permettre de construire l'espace de conception à travers des modélisations. Les plans d'expérience permettent d'organiser au mieux des essais accompagnant des études scientifiques. Leur objectif est de modéliser les liens entre des facteurs d'entrée et sortie au sein d'un procédé à étudier en optimisant le nombre d'essais à réaliser.

1.4.1.5 Stratégie de contrôle

Pour finir, il est nécessaire de définir une stratégie de contrôle du procédé. Elle doit détailler tous les contrôles effectués permettant d'assurer la maîtrise du procédé et de la qualité du médicament. Cela rassemble les contrôles analytiques à libération, les *In Process Control (IPC)*, les contrôles des matières premières ou encore les stratégies de *Process Analytical Technology* ou PAT.

Les IPC et le PAT sont des contrôles effectués au cours de la production. Ils permettent de surveiller et d'ajuster le procédé afin qu'il produise un médicament dans les spécifications de qualité requises (16).

Les IPC sont réalisés au travers de prélèvements en cours de production. Ce sont des contrôles externes à la chaîne de fabrication. Par exemple, cela peut être le contrôle pondéral des comprimés en sortie de compresseuse à l'aide de balances localisées sur une paillasse dans l'atelier de production. Ce type de contrôle se base sur un échantillonnage statistique, car il n'est pas possible de tester toute la production. L'acquisition des résultats dépend du délai d'analyse et l'ajustement du procédé doit être fait manuellement.

Les outils PAT utilisent une approche plus dynamique. Ils sont intégrés aux équipements de fabrication et permettent donc un contrôle en temps réel de la totalité de la production. L'ajustement en cas de dérive du procédé est immédiat, car automatique. La FDA décrit le PAT comme « *un système permettant de concevoir, analyser et contrôler la fabrication par des mesures immédiates (c.-à-d. lors du traitement) portant sur des attributs essentiels de qualité et de performance des matières premières, des produits intermédiaires et des procédés, dans le but de garantir la qualité du produit final.* »(17)

Pour illustrer, lors d'une étape de broyage de poudre il a été identifié que la taille des particules est un CMA. Dans cet exemple, le PAT mis en place est une méthode d'analyse de la taille des particules intégré au broyeur. Il va permettre donc de suivre la taille des particules en temps réel lors du broyage et va permettre de stopper l'étape lorsque la spécification de taille est atteinte.

Pour conclure, l'ICH Q8 démontre la volonté commune des autorités et des industriels d'aller vers une meilleure compréhension des procédés durant leur développement aboutissant à une optimisation de la qualité des produits fabriqués. Il vise aussi une meilleure intégration de l'amélioration continue tout au long du cycle de vie du médicament.

1.4.2 ICH Q9 : La maîtrise du risque

La ligne directrice ICH Q9 traite de la gestion du risque dans l'industrie pharmaceutique. La gestion du risque est de plus en plus prépondérante et est reprise par de nombreuses normes et textes de loi. L'annexe 15 des BPF européennes fait référence à l'ICH Q9 et précise qu'une approche par les risques doit être réalisée tout au long du cycle de vie du médicament notamment pour les actions de qualification et de validation (18).

La maîtrise du risque décrite par l'ICH Q9 inclut également la notion cycle de vie : « *Processus systématique pour l'évaluation, la maîtrise/contrôle, la communication et l'examen/revue des risques en matière de qualité d'une substance active ou d'un médicament tout au long de son cycle de vie* » (2).

Ce document vient décrire les étapes d'un processus de gestion du risque qualité (voir Figure 5), les différentes méthodologies qui peuvent être utilisées, l'intégration de la gestion du risque au système management de la qualité.

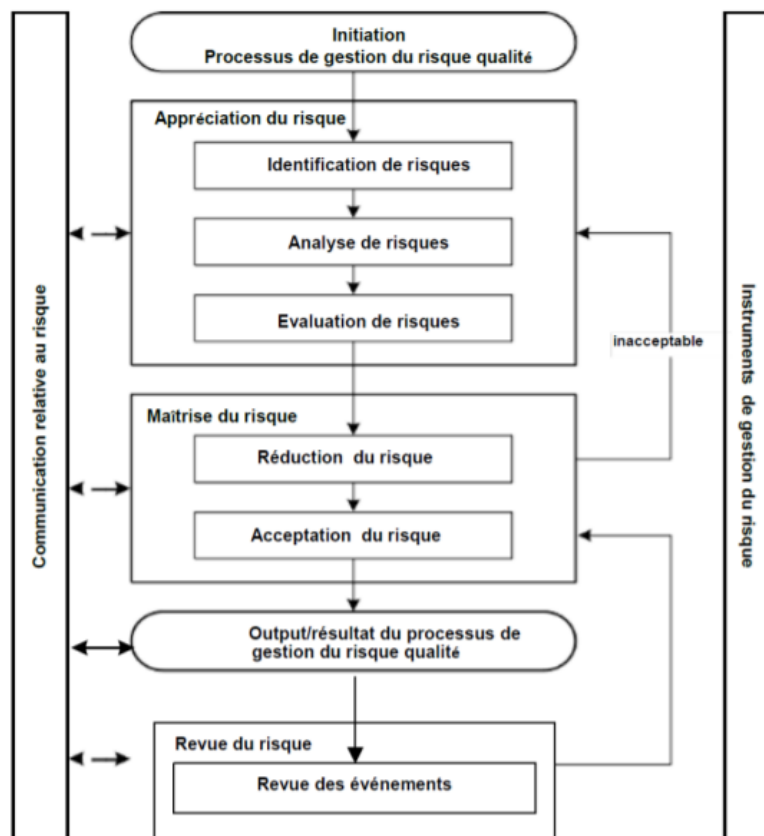


Figure 5 : Aperçu d'un processus de gestion du risque qualité provenant de l'ICH Q9 (2).

La gestion du risque se base sur deux principes fondamentaux. Le premier est que l'évaluation des risques se base sur les connaissances scientifiques et a pour but la protection du patient. Le deuxième est que le degré d'effort doit être proportionné au niveau de risque identifié.

Il est important de bien cadrer l'analyse en commençant par une description très précise du problème lié au risque. Il est recommandé d'effectuer les activités d'analyse de risques avec une équipe d'experts multidisciplinaires. La première étape est l'appréciation du risque. Les dangers sont identifiés puis les risques associés sont analysés et évalués. Ensuite les risques doivent être maîtrisés, soit, rapportés à un niveau acceptable. Conformément aux principes fondamentaux, les efforts de réduction du risque doivent être proportionnels à l'importance du risque. Pour finir, les risques doivent être revus et suivis en prenant en compte les nouvelles connaissances. Il est également important d'intégrer une communication relative au risque aux personnes concernées tout au long des étapes de gestion du risque.

L'annexe 1 énumère des méthodes et outils de gestion du risque (AMDE, AMDEC, FTA, HACCP...) et donne des cas possibles d'utilisation. L'annexe 2 décrit des exemples d'application de la gestion du risque. En ce qui concerne les activités de validation elle mentionne les cas suivants :

« Identifier le champ et l'étendue des activités de vérification, de qualification et de validation (par exemple : méthodes analytiques, procédés de fabrication, procédures d'utilisation et de nettoyage des équipements).

Déterminer les actions de suivi nécessaires (par exemple : échantillonnage, surveillance et revalidation).

Différencier les étapes critiques et non critiques des procédés pour faciliter la conception d'une étude de validation. »

1.4.3 ICH Q10 : Le système qualité pharmaceutique.

1.4.3.1 Généralités

La ligne directrice ICH Q10 décrit un modèle de système de management qualité (SMQ) spécifique aux entreprises pharmaceutiques (SQP pour système qualité pharmaceutique). Le SQP est un système de gestion permettant de diriger et contrôler une entreprise pharmaceutique en matière de qualité (3).

Le texte adapte les concepts de management de la qualité de l'ISO 9001:2015 à l'industrie pharmaceutique tout en prenant en compte les exigences des BPF. Il s'inscrit dans la continuité des textes ICH Q8 et ICH Q9. L'ICH Q10 se base sur trois objectifs fondamentaux :

- Assurer la réalisation du produit ;
- Établir et maintenir une phase de maîtrise ;
- Faciliter l'amélioration continue.

La responsabilité de la direction est également essentielle à la mise en place et au maintien de l'engagement qualité de l'entreprise. L'ICH Q10 incorpore la notion de cycle de vie du médicament au système qualité. Il décrit quatre étapes du cycle de vie du médicament :

- Développement pharmaceutique
- Transfert de technologie
- Production commerciale
- Arrêt du produit

Le SQP doit se baser sur la gestion de la connaissance et des risques qualité. Ce sont des facilitateurs qui favorisent la réalisation des objectifs. L'ICH Q10 cite quatre éléments majeurs du SQP qui doivent être implémentés tout au long du cycle de vie du produit :

- Un système de monitoring de la performance du procédé et de la qualité du produit ;
- Un système d'actions préventives et correctrices (CAPA) ;
- Un système de gestion des changements ;
- Une revue de direction sur la performance du procédé et la qualité du produit.

Le système de monitoring de la performance du procédé et de la qualité du produit permet d'assurer le maintien de l'état de contrôle. Le tableau ci-dessous décrit le monitoring appliqué pour chaque phase du cycle de vie du médicament. Il est repris directement de la ligne directrice ICH Q10.

Tableau 1 : Application du système de monitoring de la performance du procédé et de la qualité du produit tout au long du cycle de vie du produit (3).

Développement pharmaceutique	Transfert de technologie	Fabrication commerciale	Arrêt du produit
Les connaissances du procédé et du produit générées et le monitoring du process et du produit tout au long du développement peuvent être utilisés pour établir la stratégie de contrôle de la production.	Le monitoring durant la mise à l'échelle industrielle peut fournir une indication préliminaire sur la performance du procédé et permettre une intégration réussie dans les activités de production. Les connaissances acquises durant le transfert et la mise à l'échelle industrielle peuvent être utiles pour davantage développer la stratégie de contrôle.	Un système bien défini de monitoring de la performance du procédé et de la qualité du produit doit être appliqué afin de garantir les performances dans un état de maîtrise et d'identifier des secteurs à améliorer.	Une fois que les activités de fabrication cessent, un monitoring, comme par exemple les études de stabilité, doit se poursuivre jusqu'à la fin des études. Les actions appropriées sur un produit toujours présent sur le marché doivent être maintenues conformément aux réglementations régionales.

La Figure 6 résume l'organisation du SQP conçu par l'ICH Q10. Elle provient de l'annexe 2 de la ligne directrice. On retrouve les 4 étapes du cycle de vie du produit, la responsabilité de la direction, les quatre éléments du SQP et les facilitateurs. Concernant les BPF, le SQP s'étend au-delà des exigences régionales.

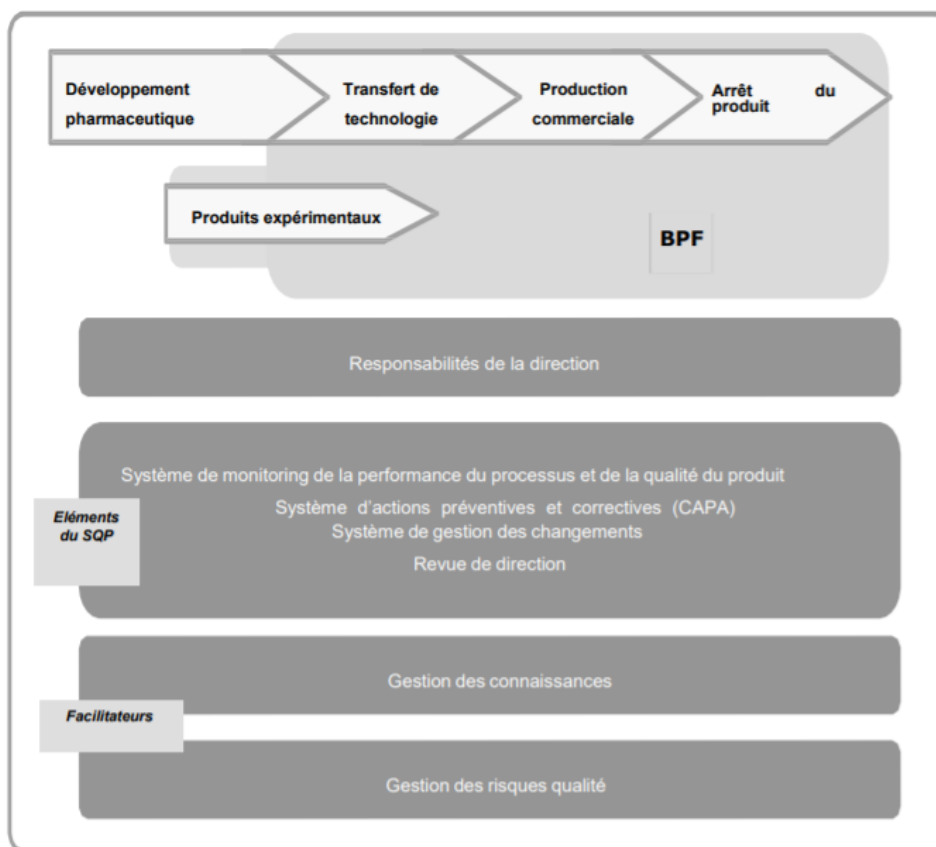


Figure 6 : Schéma du modèle de système qualité pharmaceutique ICH Q10 (3).

Pour conclure sur les lignes directrices ICH Q8, Q9 et Q10, ce sont des textes qui ont introduit de nombreux éléments comme le QbD, le management des risques ou encore la notion de cycle de vie. Ces concepts vont directement influencer la révision de la ligne directrice sur la validation des procédés de la FDA.

1.5 FDA : L'approche cycle de vie de la validation des procédés

En 2011, la FDA publie une mise à jour de la directive « Guideline on General Principles of Process Validation » et vient réviser sa position antérieure sur la validation en s'inspirant des concepts de l'ICH Q8, Q9 et Q10.

La validation des procédés est désormais définie comme un processus continu commençant dès la conception du procédé et finissant à l'arrêt de la commercialisation du médicament :

« *Process validation is defined as the collection and evaluation of data, from the process design stage through commercial production, which establishes scientific evidence that a process is capable of consistently delivering quality product. Process validation involves a series of activities taking place over the lifecycle of the product and process* » (19).

La validation des procédés est divisée en trois étapes selon le cycle de vie du médicament :

- Phase 1 : Process design. Le procédé de fabrication commerciale est défini sur la base des connaissances acquises lors des activités de développement et de mise à l'échelle.
- Phase 2 : Process qualification. Au cours de cette étape, la conception du procédé est évaluée afin de déterminer s'il est capable d'une fabrication commerciale reproductible.
- Phase 3 : Continued process verification ou CPV. Cette étape intervient au cours de la production commerciale. Le procédé est suivi afin d'assurer qu'il reste dans un état de contrôle.

La Figure 7 est une illustration confrontant la vision historique de la validation des procédés à l'approche cycle de vie. Le rectangle vert est ici pour souligner le caractère élargi de la validation des procédés selon l'approche cycle de vie. Elle englobe les trois phases contrairement à la vision historique où elle été considérée comme une étape isolée située à la suite de la qualification des équipements en amont de la production commerciale.

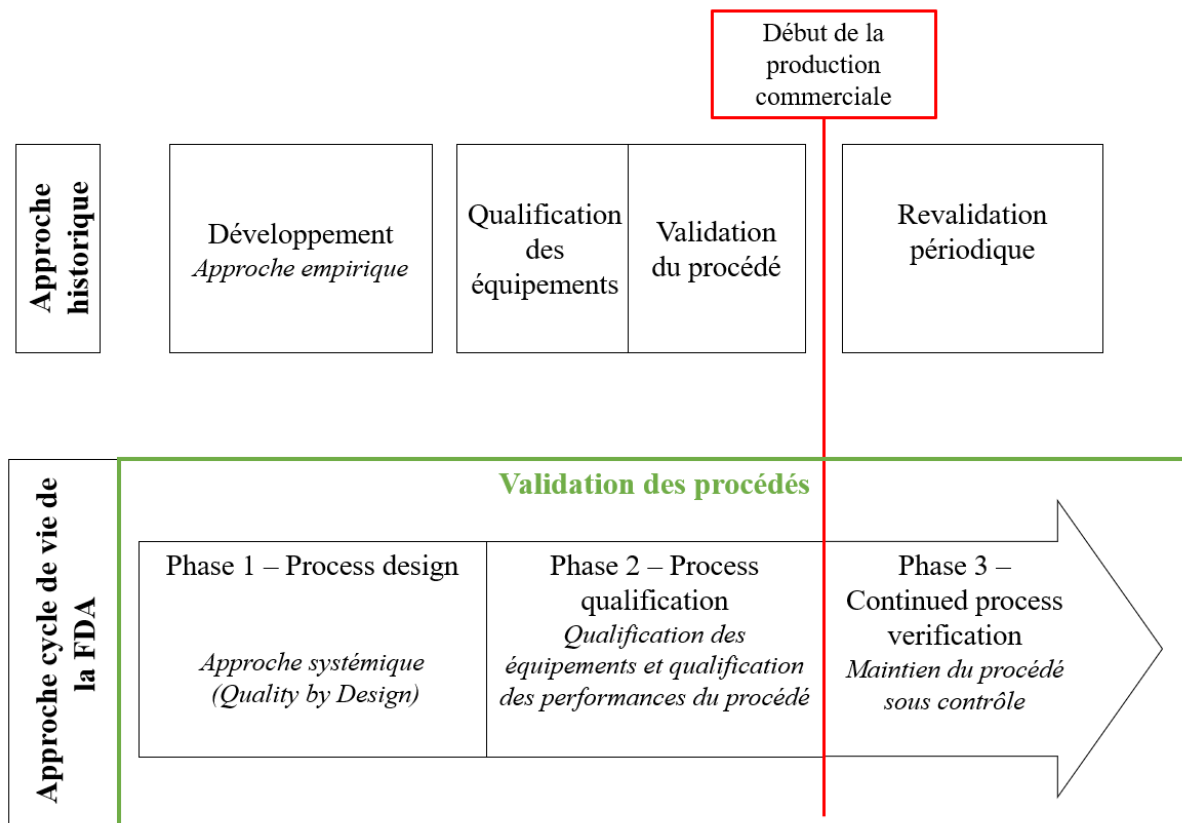


Figure 7 : Approche historique versus approche cycle de vie de la FDA.

La Figure 8 ci-contre est une vue d'ensemble détaillant les trois étapes de l'approche qui seront ensuite approfondies dans les 3 sous-parties suivantes. L'accent est mis sur la connaissance et la compréhension du procédé acquises depuis le développement. Notamment l'identification de sources de variations, leurs impacts sur la qualité du médicament et la stratégie de contrôle de ces sources de variations (approche par le risque).

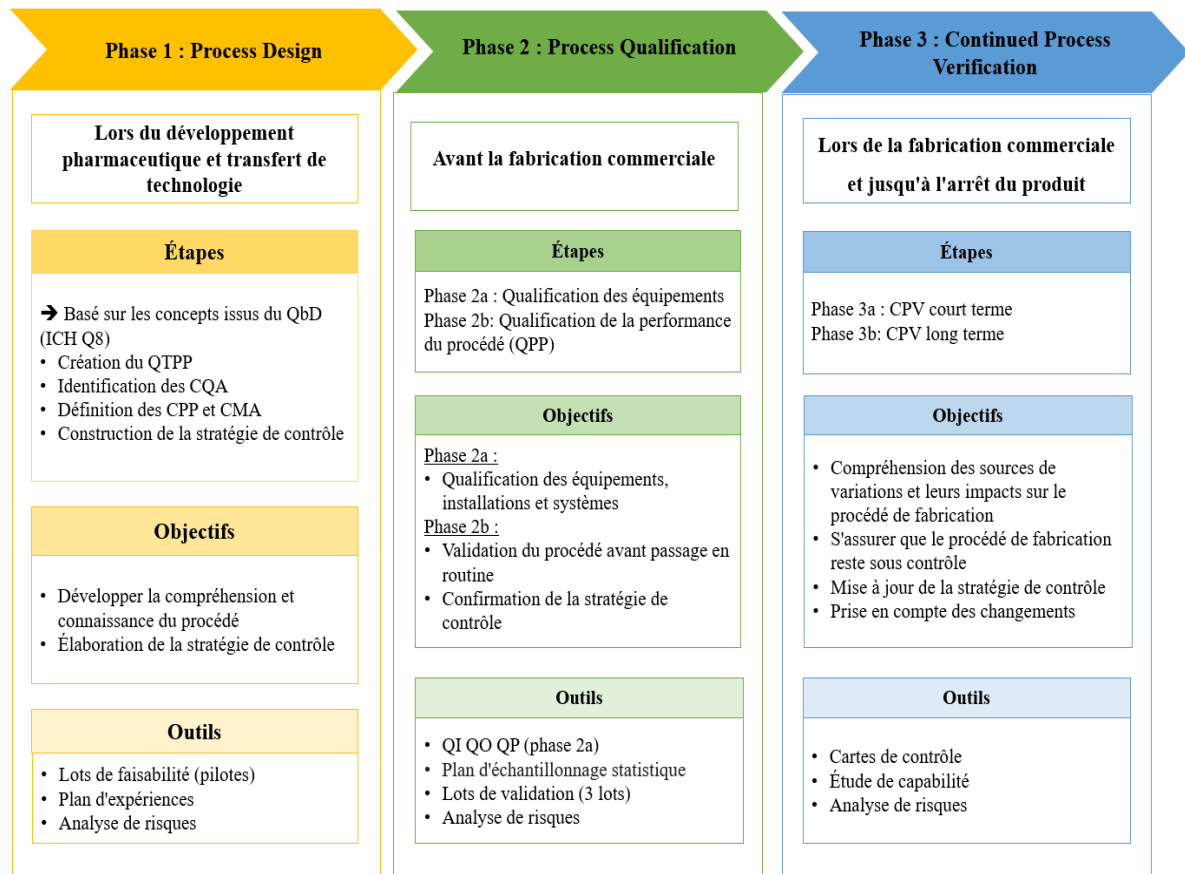


Figure 8 : Vision d'ensemble de l'approche cycle de vie de la validation des procédés par la FDA.

1.5.1 Phase 1 : Process Design

Lors de cette phase les données du développement sont analysées afin de concevoir un procédé de fabrication à l'échelle commerciale capable de satisfaire les exigences de qualité du produit (CQA). La méthodologie de cette phase de conception du procédé se base sur l'ICH Q8 et utilise donc les principes du Quality by Design de l'ICH Q8. La FDA découpe cette phase en deux étapes (19) :

- La construction et l'acquisition d'une connaissance et une compréhension sur le procédé ;
- Et l'élaboration de la stratégie de contrôle.

La première étape de construction de la connaissance du procédé est primordiale afin de maîtriser au mieux la mise à l'échelle commerciale. La connaissance du procédé se traduit par l'identification et l'explication des sources critiques de variabilité afin de permettre de prédire les attributs qualité du produit de manière précise et fiable (19).

La maîtrise des risques est primordiale dès le début de la conception du procédé afin d'identifier les sources de variabilité du procédé et permettre par la suite de construire la stratégie de contrôle. L'analyse des risques, conformément à l'ICH Q9, doit être mise à jour tout au long du cycle de vie du procédé (20). Si l'analyse de risque est insuffisante, de nouvelles données doivent être acquises avec par exemple l'utilisation de plan d'expérience, d'expérimentation à l'échelle pilote ou par des simulations informatiques.

La seconde étape est la mise en place d'une stratégie de contrôle sur la base des données collectées et analysées lors de la première phase. La mise en place d'une stratégie de contrôle permet de réduire la variabilité entrante afin de réduire son impact sur la qualité. Un procédé sous contrôle est un procédé qui assure la qualité du médicament. Elle est basée sur la connaissance du procédé et l'analyse de risques construite. La stratégie de contrôle doit définir comment et quand contrôler les CMA et CPP. Pour ces paramètres critiques, il faut définir les plages acceptables (limites de spécification) dans le cahier des charges du produit (QTPP). Pour les paramètres non critiques identifiés, la plage acceptable est la plage étudiée (19). Lorsque plus d'un paramètre du procédé ou d'un attribut du matériau est impliqué, ces plages acceptables définies peuvent être appelées espace de conception du procédé (19). La stratégie de contrôle peut passer par la mise en place de méthodes plus avancées tels que les outils de PAT (Process Analytical Technology) (19).

L'étape de conception du procédé n'est pas soumise à la réglementation GMP, mais ne doit pas être exemptée de management de la qualité surtout sur la gestion de la documentation (20). Une bonne gestion documentaire est primordiale dès le début du développement. Les décisions prises sur le procédé sont sur la base d'informations documentées. La documentation des connaissances devra être utilisée non seulement pour construire une stratégie de contrôle, mais aussi pendant l'étape de qualification et lors de du suivi en continu du procédé. Par conséquent toute connaissance acquise sur le procédé devrait être documentée.

1.5.2 Phase 2 : Process Qualification

C'est la phase reprenant le concept de validation procédé de l'approche traditionnelle. Lors de cette phase, on vient confirmer l'efficacité de la stratégie de contrôle conçue lors de la phase 1. En effet, on vérifie que la stratégie de contrôle permet d'obtenir les CQAs dans la limite des spécifications souhaitées afin d'assurer la performance du procédé. Cette étape offre une dernière occasion de détecter les variations ou faiblesses du procédé non traitées ou sous-estimé lors du développement avant d'engager le procédé dans la fabrication commerciale.

Selon la FDA, la qualification du procédé est subdivisée en deux étapes (19). La première étape consiste en la qualification de tous les équipements, installations et systèmes liés au procédé avant la qualification de ce dernier. L'objectif de cette étape est de prouver que les équipements, installations, instruments et systèmes sont adaptés à l'usage auquel ils sont destinés et fonctionnent correctement.

La validation des systèmes informatiques doit être aussi effectuée lors de cette étape. Elle permet de fournir la preuve documentée que les logiciels ou systèmes informatisés fonctionneront de manière constante et conduisent de manière reproductible aux résultats souhaités (21).

La qualification vient donc déterminer et diminuer la variabilité attribuable aux équipements, installations, instruments et systèmes. Il est impératif de maîtriser cette variabilité, car un système non fiable ne permettra pas de déterminer la performance du procédé correctement lors de la phase de PPQ (22).

La seconde étape est la qualification de la performance du procédé (PPQ). Le but de cette étape est de démontrer que sur la base d'équipements, installations, instruments et systèmes qualifiés le procédé est capable de répondre aux exigences attendues.(19) Cette partie renvoie à la conception historique de validation. L'annexe 15 des BPF préconise un minimum de 3 lots de validation (18). Cependant le choix du nombre de lots devrait être justifié sur la base d'une analyse de risque. Une attention particulière est portée sur la détermination du nombre et de la configuration de l'échantillonnage des lots. L'analyse de risque procédé provenant de la phase de conception du procédé doit être reprise et mise à jour en fonction des nouvelles connaissances recueillies.

1.5.3 Phase 3 : Continued Process Verification

La phase 3 « *Continued Process Verification* » ou CPV est dans la continuité des phases précédentes et commence dès que le PPQ est finalisé. Un programme de CPV se base sur la

connaissance du procédé et sur les données à disposition, c'est ce pourquoi la compréhension du procédé lors des phases de développement et de qualification est primordiale. L'objectif premier du CPV est d'assurer que le procédé de fabrication reste sous contrôle. Il permet aussi d'accroître la compréhension du procédé et d'identifier les opportunités d'optimisation de ce dernier (23).

Concrètement le CPV passe par le monitoring des paramètres et attributs afin d'identifier les signaux statistiques révélant que le procédé n'est plus sous contrôle (hors tendances ou OOT pour *Out of Trends*) Cela permet d'agir en proactive pour éviter de potentiels problèmes de lots hors spécifications (OOS pour *Out of Specifications*).

Le scénario idéal est un monitoring en temps réel lors de la production et une réaction rapide et proactive à un signal statistique. Cela peut passer par l'utilisation d'outils de PAT.

Dans le cas d'un médicament inclus dans une démarche cycle de vie, la mise en place du CPV est décomposée en deux étapes : la phase initiale ou à court terme (phase 3a) et la phase à long terme (phase 3b) (24). La Figure 9 illustre les deux phases du CPV.

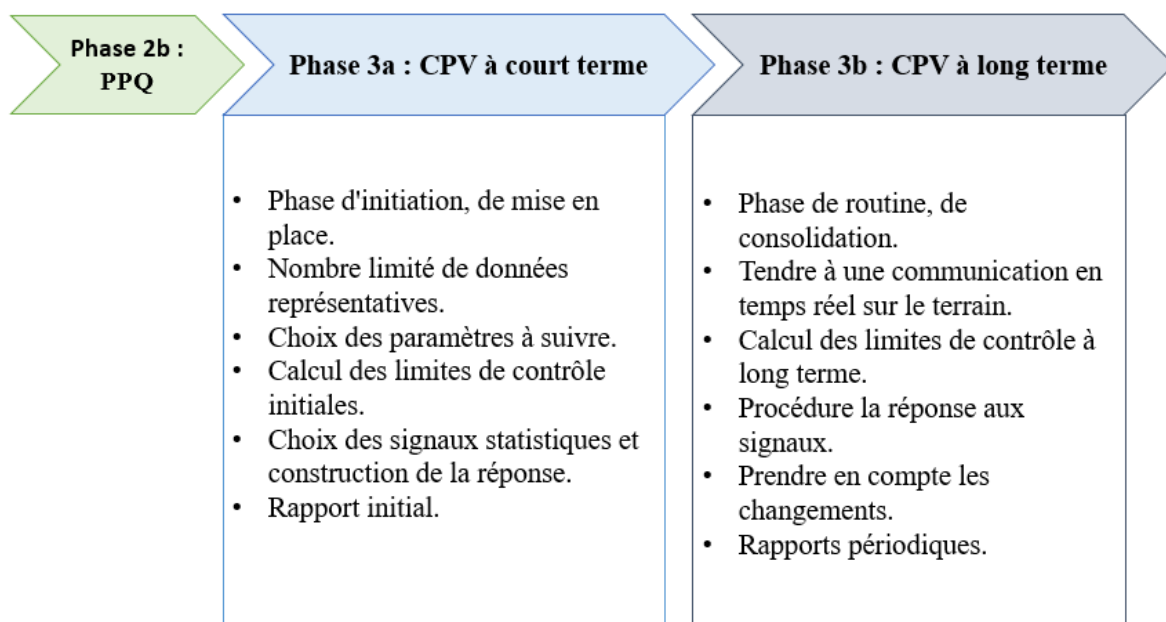


Figure 9 : Vue d'ensemble des deux phases de CPV.

La phase 3a est la phase initiale de mise en place de la démarche qui fait directement suite au PPQ. La problématique majeure lors de cette phase est le nombre limité de données

représentatives à disposition. Les informations calculées et mises en place lors de cette phase sont donc fréquemment adaptées en fonction des nouvelles connaissances (24).

La phase 3b est la phase à long terme de consolidation de la démarche. La transition entre la phase de CPV à court terme et à long terme se fait lorsque le nombre de données collectées devient assez significatif et qu'il est possible de recalculer les limites appelées limites à long terme. Il est communément admis que 30 lots soit considéré comme significatif mais ce nombre n'est pas forcément toujours adapté et doit être justifié au cas par cas (24,25). Il est possible d'ajouter ou soustraire des paramètres et d'attributs en fonction de la compréhension supplémentaire du processus acquise au cours du CPV initial.

Lors de cette phase, la vérification s'installe en routine. Les pratiques sont formalisées dans des procédures qui sont enregistrées dans le SMQ. Dans l'idéal la communication des données devrait tendre à être en temps réel (hebdomadaire voire journalière) afin de tendre à une organisation la plus proactive possible. Concernant la réponse aux signaux statistiques, à ce stade, une procédure doit être établie qui décrit comment l'entreprise évalue et documente la cause du signal.

1.6 Le point de vue Européen

Après avoir vu le point de vue de la FDA, je vais maintenant détailler le point de vue européen, notamment développé dans l'Annexe 15 des BPF européennes et dans les lignes directrices de l'EMA.

1.6.1 Généralités

La notion de cycle de vie est également présente au niveau européen. Cependant la vision américaine n'est pas superposable à celle de l'Europe. Les notions et phases du cycle de vie, comme décrites dans la ligne directrice de la FDA, ne sont pas regroupées dans un seul document :

- Pour la phase 1 de développement pharmaceutique, l'EMA renvoie vers le texte : « *NOTE FOR GUIDANCE ON PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT (EMEA/CHMP/167068/2004)* » (26). Il s'agit d'une reprise quasi in extenso de l'ICH Q8.
- La phase 2 est décrite dans l'annexe 15 des BPF et la ligne directrice de l'EMA "Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions".

- La phase 3 est présentée dans l'annexe 15 des BPF sous le nom de « *Suivi en continu du procédé tout au long du cycle de vie* » ou en anglais « *Ongoing Process Verification during life cycle* » (paragraphe 5.28 à 5.32).

Pour plus de clarté, le Tableau 2 reprend les phases de la FDA et fait le parallèle avec les textes et notions de l'EMA. Il est important de comprendre que le terme « validation des procédés » n'est pas aussi globale que celle de la FDA et correspond plus aux notions de « Process Performance Qualification » de la FDA (Phase 2b).

Tableau 2 : Comparaison de l'approche cycle de vie entre la guideline de la FDA et l'annexe 15 des BPF européennes (27).

FDA		EMA	
<i>Process Validation: General Principles and Practices</i>	Stage 1: Process design	Développement du procédé	<i>ICH Q8: NOTE FOR GUIDANCE ON PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT (EMA/CHMP/167068/2004)</i>
	Stage 2a: Qualification of Utilities and Equipment	Qualification du matériel, des installations, des utilités et des systèmes	<i>Annexe 15 des Bonnes Pratiques de Fabrication</i>
	Stage 2b: Process Performance Qualification	Validation des procédés <i>Approches :</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Traditionnelle</i> • <i>Vérification en continu des procédés</i> • <i>Hybride</i> 	<i>Annexe 15 des Bonnes Pratiques de Fabrication</i> <i>Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions</i>
	Stage 3: Continued Process Verification	Suivi en continu du procédé (ou « on-going process verification »)	<i>Annexe 15 des Bonnes Pratiques de Fabrication</i>

1.6.2 Stratégies de validation (phase 2)

Les stratégies de validation suivantes sont présentées dans l'annexe 15 des BPF et dans la ligne directrice « *Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions* ».

L'annexe 15 des BPF a été créée en septembre 2001 et révisée le 1er octobre 2015 afin de l'aligner avec le point de vue de la FDA, des ICH (Q8, Q9 Q10 et Q11). Cette révision met l'accent sur la gestion du risque qualité (ICH Q9) tout au long du cycle de vie du médicament avec une évaluation justifiée et documentée des risques.

Avec la révision de 2015, trois principales stratégies de validation des procédés peuvent désormais être appliquées : une approche traditionnelle, une approche de vérification continue et enfin une approche hybride des deux premières. Ces trois approches couvrent de nouvelles exigences avec de nouveaux concepts jusque-là non abordés par les BPF avec notamment des notions issues directement l'ICH Q8 (QbD).

Approche traditionnelle

Auparavant appelée « validation prospective », elle se base sur l'utilisation de lots de validation représentatifs des conditions de routine dans le but de confirmer la reproductibilité du procédé. En général, ce type de validation est réalisé sur trois lots dans des conditions de routine commerciale. Il est spécifié qu'une approche par les risques doit être mise en place afin de déterminer et justifier le nombre de lots fabriqués et le nombre d'échantillons prélevés.

5.19 «*Chaque fabricant doit impérativement déterminer et justifier le nombre de lots nécessaire pour démontrer un niveau élevé d'assurance que le procédé est capable de fabriquer systématiquement un produit de qualité*» (18).

La validation traditionnelle est exécutée au travers d'un protocole et d'un rapport de validation se basant sur les CQA, sur les CPP, CMA et critères d'acceptation connexes.

Approche par vérification en continu des procédés (Continuous Process Verification)

Attention cette locution n'est pas à confondre avec le terme « continued process verification » de la FDA.

C'est l'approche de validation utilisée pour les médicaments développés par QbD. En effet, cette approche se base sur la stratégie de contrôle définie lors du développement des procédés par QbD. Lors de cette approche la validation ne se base pas sur le principe des trois lots, mais

sur tous les lots dès l'initiation de la vérification en continu. L'initiation débute dès lors que le procédé est sous contrôle. Elle se base sur des outils statistiques de maîtrise des procédés ou sur des outils avancés comme le Process Analytical Technology (PAT).

Approche hybride

Dans certains cas, il est possible de faire une combinaison entre l'approche traditionnelle et la vérification. Par exemple, il est possible de valider les étapes considérées comme critiques par vérification en continu et les étapes non critiques avec une approche traditionnelle. Cependant, cette approche hybride doit être justifiée et doit être utilisée «quand les connaissances du produit et la compréhension du procédé issues de l'expérience de fabrication et des données historiques des lots sont suffisantes» (18).

Concernant la validation concurrentielle, elle est encore acceptée, mais elle doit être justifiée. Il est important de souligner que la validation rétrospective n'est plus autorisée.

1.6.3 Le suivi en continu du procédé (phase 3)

Le « suivi en continu du procédé » est la traduction du terme « *Ongoing Process Verification* » (OPV) provenant directement de la traduction française de l'annexe 15 des BPF. Le terme est similaire à la phase 3 de la FDA « *Continued Process Validation* » CPV. Chaque approche de la validation est concernée par le suivi en continu du procédé.

Comme pour la CPV, le suivi en continu du procédé a pour objectif d'identifier la cause des variations du procédé et leurs impacts sur la qualité du médicament afin de permettre un maintien du contrôle pendant toute la phase de commercialisation des médicaments. Cela passe par des outils de maîtrise statistique des procédés (cartes de contrôle, études de capacité...) avec notamment l'évaluation des tendances (*Out Of Trends* ou OOT).

Selon l'annexe 15 des BPF « 5.29. *Les fabricants doivent surveiller la qualité du produit pour garantir le maintien d'un état de surveillance tout au long du cycle de vie du produit et l'évaluation des tendances du procédé concernées* » (18).

2. Organisation du suivi en continu des procédés

Cette partie s'intéresse plus en détail à l'organisation de la phase 3 de CPV (FDA) ou suivi en continu des procédés (EMA). Elle vient décrire les outils, les méthodes, la documentation, les problématiques et termine un exemple d'implémentation dans le cas d'un produit historique.

Pour rappel, la CPV est un processus qui doit permettre de surveiller la qualité du médicament afin de garantir son maintien sous contrôle lors de la phase de commercialisation. Cela passe par l'identification des tendances du procédé et de ses performances à l'aide d'outils statistiques. Le schéma ci-contre décrit un exemple de processus de CPV.

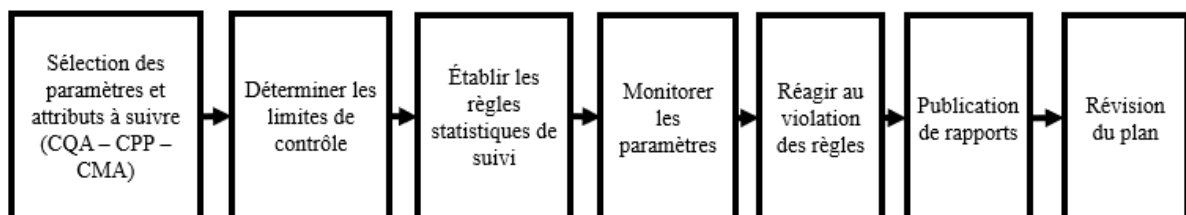


Figure 10 : Schéma synthétisant l'organisation d'une démarche CPV.

2.1 Documentation relative au CPV

La démarche CPV doit être incluse dans le système qualité pharmaceutique (SQP). Une description de l'organisation des activités de CPV doit être incluse dans le Plan Directeur de Validation ou Validation Master Plan. Ce document décrit l'organisation des activités de validation de l'entreprise. Lors de l'élaboration de la démarche, la documentation relative au CPV doit être créée et implémentée dans le SQP. Par exemple, les exigences et le cadre de l'entreprise concernant la démarche, les procédures relatives au CPV ou encore les modèles pour les plans et les rapports de CPV (25).

2.1.1 Plan de CPV

L'organisation du CPV pour un produit se formalise au travers d'un plan de CPV. Il doit être spécifique à un produit et à un site de production. Ce document doit être rédigé et approuvé par la direction avant le lancement du CPV à court terme (phase 3a). C'est le document central de la démarche qui doit être mis à jour continuellement lors de son évolution. Il est de plus en plus demandé dans les inspections des autorités de santé (25). Son contenu est variable en fonction de l'entreprise, voici une liste non exhaustive de ce que peut contenir le plan de CPV (25,28):

- un rappel de l'objectif du CPV ;
- une description des rôles et responsabilités liés au CPV;
- une rapide description du médicament et de son procédé de fabrication;
- une argumentation du choix des paramètres et attributs critiques;
- une description et une justification du plan d'échantillonnage;
- le calcul des limites associées et les méthodes utilisées pour les calculs;
- une description des actions à entreprendre en réponse à une alerte statistique;
- une description des outils statistiques utilisés;
- une justification basée sur le risque de la fréquence des rapports de CPV;
- le planning des révisions du plan de CPV.

Bien entendu, toutes ces informations ne sont pas connues lors du lancement du CPV et doivent donc être implémentées en fonction des nouvelles connaissances acquises tout au long des différentes phases du CPV. Le plan de CPV est à réviser périodiquement en fonction de l'évolution des connaissances du procédé. Il doit aussi tenir compte des modifications lors d'un changement du procédé qui peuvent modifier par exemple les limites de contrôle (24,25).

2.1.2 Rapport CPV

Le rapport de CPV se fait en accord avec le plan de CPV. Il couvre une période définie lors du plan (annuelle, biannuelle, trimestrielle par exemple). Pour chaque paramètre et attribut à surveiller, le rapport contient les paramètres statistiques à surveiller sur cette période (carte de contrôle et capacité). Il répertorie les signaux statistiques enregistrés sur la période et la réponse associée. Comme pour le plan, il est bon de rappeler dans le rapport l'objectif du CPV, les rôles et les responsabilités et un bref descriptif du médicament et de son procédé de fabrication. Le nombre et la référence des lots associés aux données étudiées doivent aussi y figurer. Les conclusions formalisées dans le rapport de CPV sont reprises dans les revues qualité produit (RQP). (25,29)

2.2 Les outils statistiques utilisés lors de la CPV

Cette partie traite des statistiques opérationnelles utilisées lors de la CPV. Cette phase se base sur des outils de statistiques dits de MSP (maîtrise statistique des procédés) qui vont permettre de suivre les tendances du procédé.

Ces outils ont été théorisés dans les années 1920 par le docteur Walter A. Shewhart. Bien qu'ils aient été théorisés et mis en pratique dans de multiples domaines (industries automobiles ou

aéronautiques par exemple), et cela depuis de nombreuses années, ils ne sont pas pour autant systématiquement implémentés dans l'industrie pharmaceutique.

Cependant, avec sa révision en 2015, l'annexe 15 des BPF cite clairement ces outils dans sa section « Suivi en continu du procédé tout au long du cycle de vie » : « *Des outils statistiques doivent être utilisés, le cas échéant, pour appuyer les conclusions au regard de la variabilité et de la capacité d'un procédé donné et pour en garantir le contrôle.* ».

2.2.1 Généralités sur la maîtrise statistique des procédés (MSP)

Un produit est la résultante de son procédé de fabrication qui évolue dans le temps. Il tend généralement à se dégrader. Cette dégradation est liée à l'apparition de deux types de causes : commune et assignable.

Tableau 3 : Différences entre causes assignables (ou spéciales) et causes communes.

Causes assignables (type 1)	Causes communes (type 2)
<ul style="list-style-type: none"> - Dispersion systématique - Petit nombre de causes - Identifiables et contrôlables - Source de la cause externe au processus - Impact important sur la dispersion - Difficile à prévoir, car non aléatoire. 	<ul style="list-style-type: none"> - Dispersion aléatoire - Causes nombreuses - Source de la cause interne au processus - Source de la cause difficilement identifiable et maîtrisable. - Impact généralement faible sur la dispersion. - Facile à prévoir, car suivent une loi de probabilité.

Si la variation est uniquement due aux causes communes, elle devient prévisible, car étant aléatoire elle suit une loi de probabilité, généralement, la loi normale. Le processus est stable ou sous contrôle statistique s'il n'est soumis qu'aux variations aléatoires. L'objectif va donc être d'identifier et d'éliminer les causes spécifiques.

Il existe des outils statistiques qui ont été conçus afin de maîtriser la variabilité des processus. Ces outils sont désignés par le terme « maîtrise statistique des procédés » ou MSP. La norme NF X 06-030 « Application de la statistique – Guide pour la mise en place de la Maîtrise Statistique des Processus » définit la MSP comme « *un ensemble d'action pour évaluer, régler*

et maintenir un processus en état de livrer tous ses produits conformes aux spécifications retenues » (18).

Dans les paragraphes suivants, nous allons détailler 2 outils de MSP : les cartes de contrôle et l'étude de capabilité. Ils n'ont pas le même objectif et se basent sur des limites différentes (Tableau 4).

Tableau 4 : Cartes de contrôle et étude de capabilité.

Cartes de contrôle	Etude de Capabilité
<p><u>Objectif</u> : Évaluer la stabilité du processus dans le temps.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Permet d'identifier la variabilité liée aux causes assignables. <p><u>Limites de contrôles</u> :</p> <p>Calculées à plus ou moins 3 écart-type (ou 3 sigmas) de la moyenne dans le cas où la mesure suit une loi normale.</p>	<p><u>Objectif</u> : Évaluer la capabilité du processus à satisfaire les exigences du client.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Permet d'identifier si le processus permet de répondre aux spécifications du produit définies par le client. <p><u>Limites de spécification</u> :</p> <p>Fixées selon l'objectif du processus (en fonction du client).</p>

2.2.2 *Préambule : la normalité*

Avant de détailler les deux outils de MSP, il est primordial de faire rappeler que le processus doit suivre la normalité.

Comme cité plus haut, la normalité est la loi de probabilité la plus souvent présente qui va permettre de prévoir l'évolution d'un processus lorsqu'il est soumis uniquement à des causes aléatoires.

La loi normale (ou loi de Laplace-Gauss) est une loi de probabilité permettant de décrire le comportement aléatoire de variables dépendant du hasard.

Une variable aléatoire suivant une loi normale est représentée avec un histogramme ayant une forme en cloche de caractéristique ou courbe de Gauss (courbe verte sur la Figure 11). La moyenne de la population est représentée par le signe μ et l'écart type par σ . La probabilité d'apparition d'une variable aléatoire suivant une loi normale diminue plus on s'éloigne de l'écart-type. C'est une loi retrouvée dans de nombreux phénomènes aléatoires.

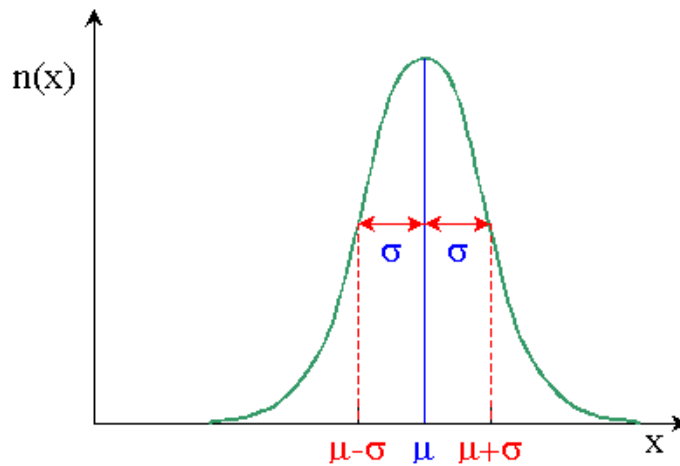


Figure 11 : Courbe de Gauss.

Il est possible qu'une variable aléatoire soit régie par d'autres lois de probabilité (ex. Loi de Poisson, binomiale, exponentielle, de Weibull...). Les outils de MSP peuvent être adaptés à ces lois. Dans le cadre de cette thèse, nous resterons sur la loi normale, car celle retrouvée dans la grande majorité des cas.

2.2.3 Carte de contrôle

2.2.3.1 Généralités

Les cartes de contrôle permettent de visualiser la dispersion d'un procédé afin de détecter et supprimer la variation systématique. Elles ont été développées dans les années 1920 par le docteur Walter A. Shewhart lors de ses travaux au Bell Telephone Laboratories (Western Electric).

La carte de contrôle est un outil de maîtrise statistique des procédés central dans la phase de CPV, car c'est cet outil qui va permettre d'identifier et de suivre les tendances du procédé.

La norme NF X 06-031-0 sur les principes généraux des cartes de contrôle donne la définition suivante : « Une carte de contrôle est un graphique sur lequel sont reportées les valeurs d'une mesure statistique (X) faite sur une série d'échantillons dans un ordre particulier (généralement chronologique). Les cartes de contrôle permettent de mettre en évidence les variations liées à des causes communes (aléatoires), des variabilités liées à des causes spécifiques (assignables). L'objectif est d'orienter le processus, en fonction des mesures afin de contrôler et de réduire la variation assignable » (23).

La Figure 12 représente un exemple typique de carte de contrôle :

- L'axe des abscisses représente les lots par ordre chronologique.

- L'axe des ordonnées représente les valeurs.
- Les résultats sont présentés dans l'ordre chronologique par les croix bleues liées elles elles par une droite.
- La ligne centrale, en vert, représente généralement la moyenne des résultats.
- Les limites de contrôle supérieure et inférieure, en rouge, sont fixées généralement à plus ou moins 3 écart-types de la moyenne.

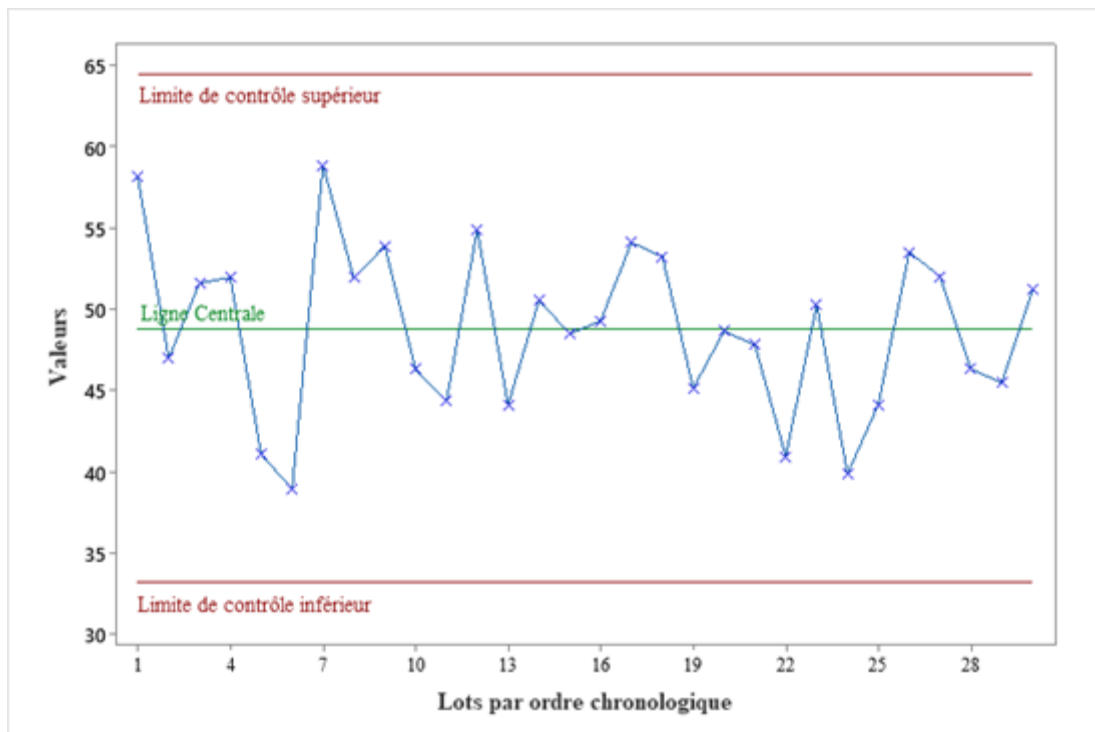


Figure 12 : Exemple d'une carte de contrôle.

2.2.3.2 Type de carte de contrôle

Il existe différents types de cartes de contrôle à utiliser en fonction des situations et notamment en fonction du type de données. Dans le cadre de cette thèse je vais uniquement aborder les cartes de Shewhart pour variables quantitatives (X-barre, R, s, I et EM) et aux attributs (n, np, c et u). Le Tableau 5 est une présentation sommaire des cartes de contrôle pour variables quantitatives et pour attributs.

Lorsqu'on souhaite suivre des variables quantitatives on associe généralement une carte de contrôle de suivi des moyennes (X-barre) ou valeurs individuelles (I) à une carte de suivi de la variabilité (R, S ou EM).

Les cartes pour variables quantitatives sont privilégiées, car beaucoup plus performantes que les cartes aux attributs, car elles utilisent des données continues et permettent donc d'acquérir beaucoup plus d'informations.

Tableau 5 : Présentation des cartes de contrôle pour variables quantitatives et pour attributs.

Cartes de contrôle pour variables quantitatives		
Types de données : Mesures continues Exemple : température, masses, vitesse, dosage...		
	Objectifs	Nombre de sous-groupe (n)
X barre	Suivi des moyennes des sous-groupes.	$n > 1$
R	Suivi de l'étendu des sous-groupes	$2 < n < 8$
S	Suivi de l'écart-types des sous-groupes	$n > 8$
I	Suivi des valeurs individuelles	Pas de sous-groupe (n=1)
EM	Suivi des étendus mobiles (différences entre valeurs individuelles adjacentes)	Pas de sous-groupe (n=1)

Carte de contrôle aux attributs		
Types de données : Mesures qualitatives. Exemple : nombre de défauts		
	Objectifs	Taille d'échantillon constante
p	Suivi de la proportion de non-conformes.	Oui
np	Suivi du nombre de non conformes.	Non
c	Suivi des non-conformités par unité contrôlée	Oui
u	Suivi des non-conformités par sous-groupes d'unités	Non

Le choix d'un type carte de contrôle va dépendre donc de la situation. La Figure 13 est un schéma décisionnel qui à pour but de simplifier la compréhension du choix du type de carte de contrôle.

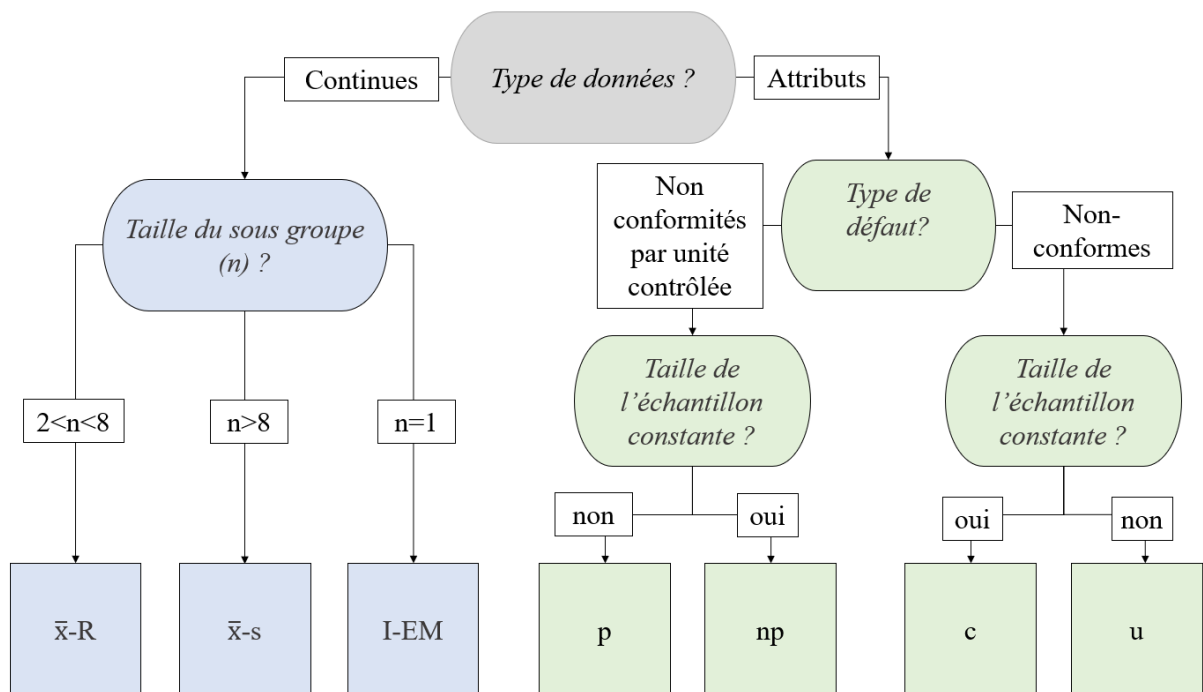


Figure 13 : Schéma décisionnel pour le choix du type de carte de contrôle.

Les limites de contrôle sont basées sur des calculs différents en fonction des cartes. Le détail de ces calculs est présenté en annexe.

Pour illustrer le choix d'une carte de contrôle, voici un exemple où l'on veut suivre la dureté en Newton (N) des comprimés produits sur 30 lots. On ne va pas pouvoir mesurer la dureté de chaque comprimé, car c'est un test destructif. Il faut donc prélever des échantillons représentatifs. Il a donc été décidé de mesurer la dureté de 20 comprimés par lot.

Dans ce cas-là on va utiliser une carte X barre - S (car la taille du sous-groupe est supérieure à 8). La Figure 14 représente la carte de contrôle effectuée sur 20 lots consécutifs :

- Les points bleus de la carte X barre représentent la moyenne de la dureté des 20 comprimés par lot.
- Et les points bleus de la carte S représentent l'écart-type de la dureté des 20 comprimés par lot.

Par exemple, le lot 1 a une moyenne de dureté d'environ 70 N avec un écart-type de 5N.

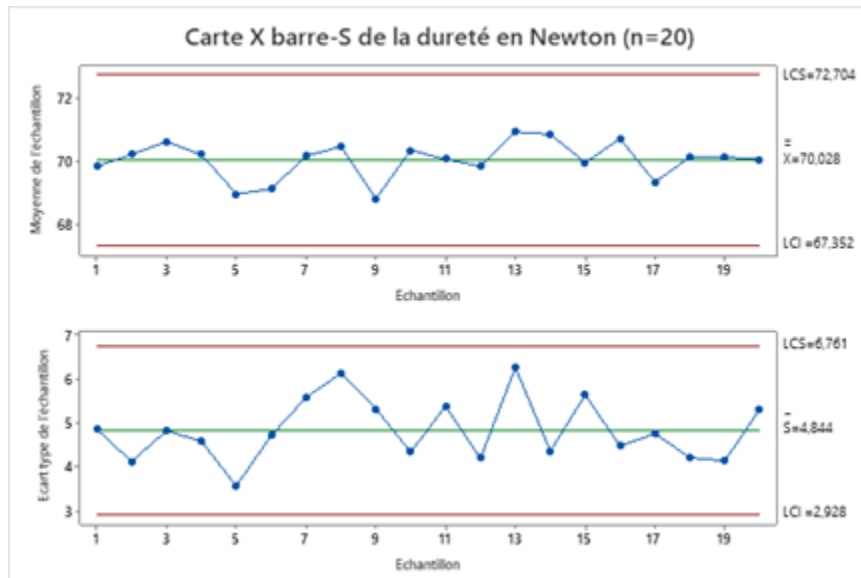


Figure 14 : Exemple de carte de contrôle X barre-S de la dureté de comprimés sur 30 lots.

2.2.3.3 Interprétation des cartes de contrôle

Pour rappel, l'objectif des cartes de contrôle est de détecter les causes assignables non souhaitées. Si les variations produites sont dues à des causes non identifiables et aléatoires, le procédé est dit « sous contrôle ». Les variations respectent alors les caractéristiques d'une distribution normale :

- Les valeurs sont situées dans les limites de contrôle ;
- La majorité des valeurs est près de la ligne centrale ;
- Il y a environ le même nombre de valeurs de chaque côté de la ligne centrale ;
- Il n'existe pas de motifs pouvant être liés autrement qu'à un comportement aléatoire des valeurs.

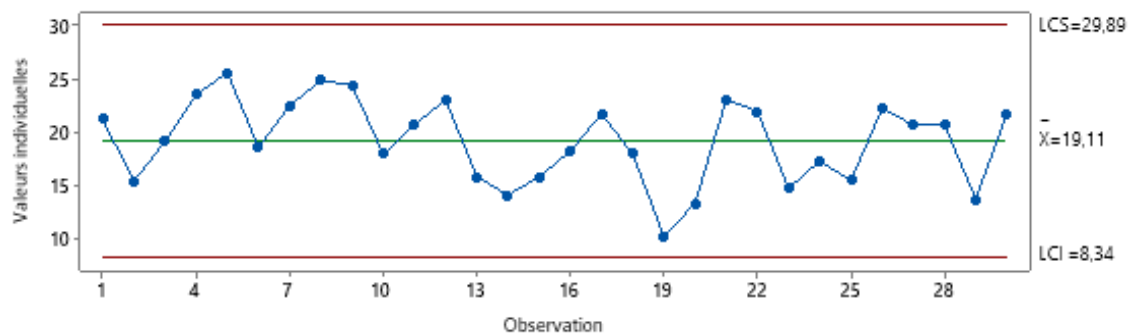


Figure 15 : Exemple de carte de contrôle pour un procédé sous contrôle statistique.

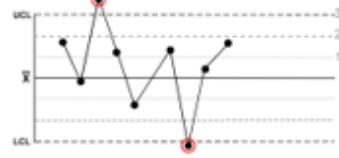
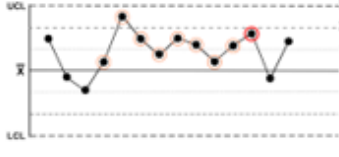
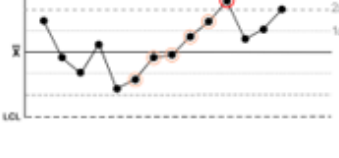
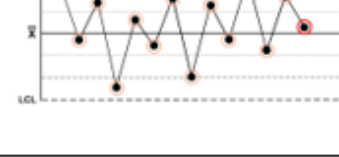
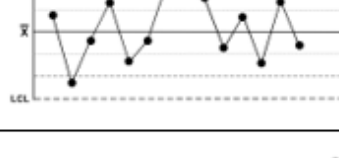
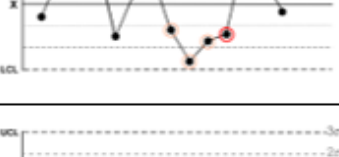
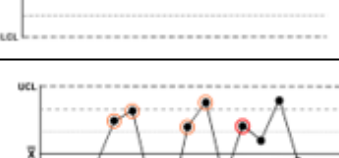

Au contraire, un processus est hors de contrôle lorsqu'on retrouve certains motifs anormaux.

Par exemple :

- Une valeur aberrante (une valeur en dehors des limites de contrôle) ;
- La présence d'une tendance croissante ou décroissante ;
- Le décalage des valeurs par rapport à la ligne centrale ;
- Ou encore la présence d'un cycle.

Il existe de nombreuses règles permettant d'identifier si la variation du procédé est soumise à une cause assignable (Western Electric, Westgard, Nelson, ALAG...). Le Tableau 6 ci-contre regroupe les 8 règles Nelson.

Tableau 6 : Liste des huit règles de Nelson (30).

Numéro	Description	Indication	Probabilité d'apparition naturelle	Exemple
Règle 1	1 point supérieur à 3 écart-types à partir de la ligne centrale	Valeur aberrante	2,7 ‰	
Règle 2	8 ou 9 points consécutifs, du même côté de la ligne centrale	Décalage important	3,91 ‰	
Règle 3	6 points consécutifs, tous croissants ou tous décroissants	Tendance	2,78 ‰	
Règle 4	14 points consécutifs, croissants et décroissants en alternance	Hors de contrôle	4,57 ‰	
Règle 5	2 sur 3 points à plus de 2 écarts type à partir de la ligne centre (du même côté)	Décalage important	3,06 ‰	
Règle 6	4 sur 5 points à plus de 1 écart type à partir de la ligne centre (du même côté)	Décalage Legé	5,53 ‰	
Règle 7	15 points consécutifs, dans 1 écart type de la ligne centrale (des deux côtés)	Stratification	3,26 ‰	
Règle 8	8 points consécutifs supérieur à 1 écart type à partir de la ligne centrale (des deux côtés)	Hors de contrôle	0,1 ‰	

Plus le nombre de règles est appliqué, plus la sensibilité de détection d'une cause spéciale augmente. La pertinence des règles à utiliser est à déterminer et justifier en fonction des paramètres et attributs lors de l'étape de CPV. Attention, des données non normales peuvent augmenter la probabilité de fausses alertes. (30)

Les cartes de contrôle ne se positionnent que par rapport aux limites de contrôle, mais il est également important de prendre en compte les spécifications du procédé grâce aux indicateurs de capabilité.

2.2.4 Étude de Capabilité

L'analyse de capabilité permet d'évaluer la capacité d'un processus à produire des résultats répondant à des spécifications définies. Contrairement aux cartes de contrôle, l'analyse de capabilité se base sur des limites fixes et définies dites limites de spécification (ou tolérance). L'analyse se base sur les calculs d'indicateurs pouvant être associés à un histogramme de capabilité.

La Figure 16 est un diagramme comprenant l'histogramme de la distribution d'une variable en gris par rapport aux limites de spécification inférieure et supérieure en rouge et également la cible en vert. La courbe en bleu représente la courbe de distribution normale ajustée.

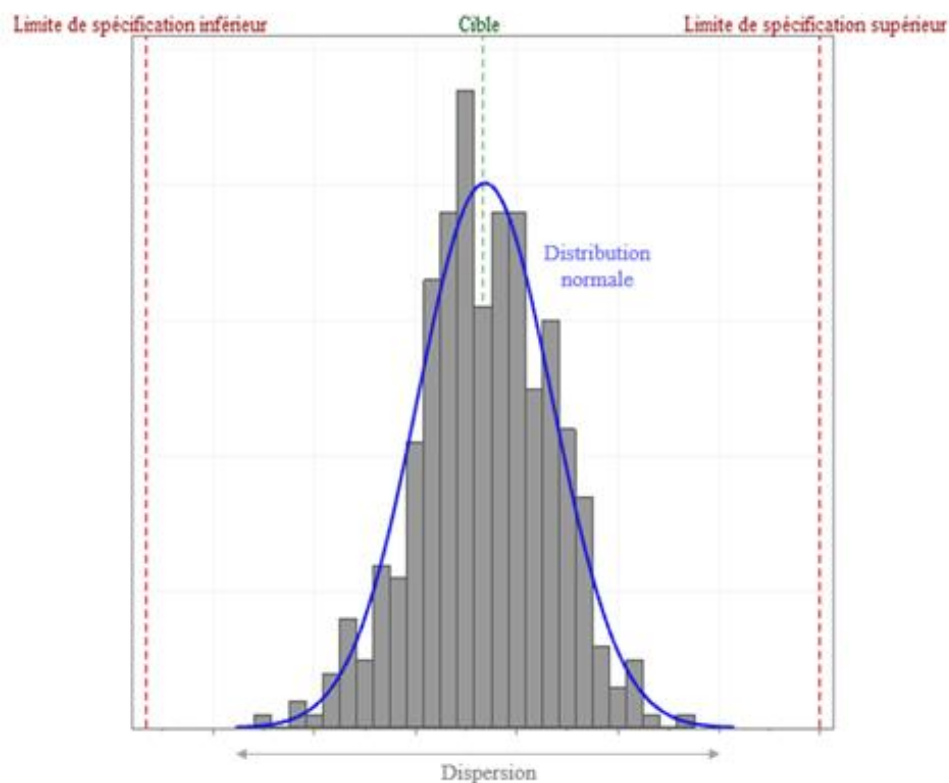


Figure 16 : Exemple d'un histogramme des capabilités.

Une étude de capabilité repose sur des indices de capabilité simples et centrés :

- Les indices simples (P_p et P_{pK}) permettent d'évaluer l'aptitude d'un processus ou procédé à livrer un résultat dans l'intervalle de tolérance défini (spécifications) compte tenu de la dispersion. Cependant ces indicateurs ne permettent pas de savoir si le processus est centré par rapport à l'intervalle de tolérance.
- En complément, les indices centrés (C_{pK} et P_{pK}) traduisent le réglage du processus en termes de dérive par rapport à la cible (32).

Il est primordial de vérifier plusieurs exigences avant d'effectuer une analyse de capabilité afin de garantir la fiabilité de l'étude.

- Premièrement, il est impératif d'avoir des données suivant une loi de probabilité (ici loi normale). Les indicateurs de capabilité ne sont pas fiables en cas de non-normalité, car leurs calculs sont basés sur la loi normale (33). Les indices de capabilité sont peu robustes à la non-normalité notamment au niveau des queues de la distribution (19).
- Deuxièmement, pour calculer la capabilité processus (C_p et C_{pk}), le procédé doit être sous contrôle statistique, ce qui veut dire que la dispersion doit être uniquement due aux causes aléatoires (non spécifiques). Ce prérequis se vérifie en utilisant les cartes de contrôle (cf. partie 2.2). Cependant, pour la performance processus (P_p et P_{pk}) il est possible de calculer les indicateurs alors que certains signaux non aléatoires sont présents, tant que ces signaux sont considérés comme faisant partie de la routine, de la variation attendue et à long terme inhérente à un processus. (25)
- Dernièrement il faut que les données traduisent de toute la variabilité aléatoire du procédé. Pour cela il faut disposer d'une quantité de données suffisante (minimum 30 (25,33)).

Si ces exigences ne sont pas respectées, les estimations risquent de ne pas refléter la véritable capabilité du procédé.

Il existe plusieurs types d'indice à utiliser suivant le contexte. La capabilité processus (C_p et C_{pK}) est utilisée pour le court terme. La performance du processus (P_p et P_{pK}) traduit la capabilité à long terme. C'est une estimation plus réaliste de la performance du processus qui a été atteinte lors de la production. Par exemple, il peut être utilisé pour mesurer la capabilité sur toute la durée de production d'un lot (32). Les calculs des différents indicateurs sont détaillés dans le Tableau 7.

Il existe également la capacité machine (Cm et Cmk) à très court terme sur des mesures de faible quantité (moins de 30 environ) (32). Les calculs du Cm et CmK ne sont pas présentés, car ils ne sont pas utiles dans le cadre du CPV. Ce sont des indicateurs sur du très court terme qui ne reflètent pas la capacité du processus final. La capacité machine sera plus utilisée dans le cadre d'une pré-industrialisation (32).

Tableau 7 : Calcul des indicateurs de capacité (32).

Capabilité processus Court terme (30 <mesures<100)	Indicateur simple	$C_p = \frac{T_s - T_i}{6 \times \hat{\sigma}_{cp}}$
	Indicateur Centré	$C_{pk} = \text{Min} \left(C_{ps} = \frac{T_s - \bar{x}}{3 \times \hat{\sigma}_{cp}}; C_{pl} = \frac{\bar{x} - T_i}{3 \times \hat{\sigma}_{cp}} \right)$
Performance processus Long terme (>100 mesures)	Indicateur simple	$P_p = \frac{T_s - T_i}{6 \times \hat{\sigma}_{pp}}$
	Indicateur Centré	$P_{pk} = \text{Min} \left(P_{ps} = \frac{T_s - \bar{x}}{3 \times \hat{\sigma}_{pp}}; P_{pl} = \frac{\bar{x} - T_i}{3 \times \hat{\sigma}_{pp}} \right)$

T_s = tolérance (ou spécification) supérieure

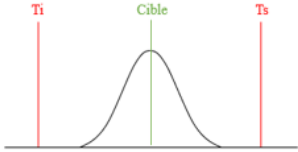
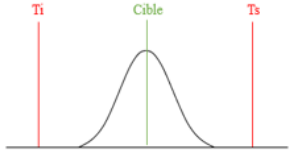
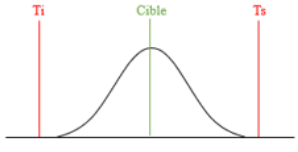
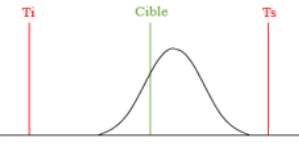
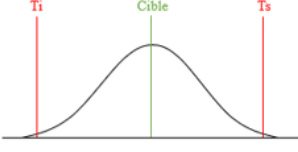
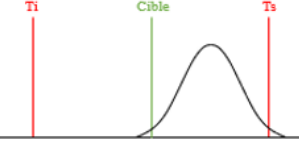
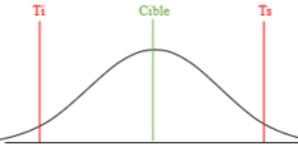
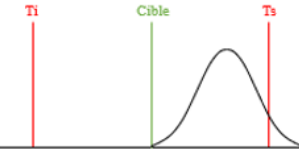
T_i = tolérance (ou spécification) inférieur

$\hat{\sigma}_{cp}$ = écart type mesuré à court terme

$\hat{\sigma}_{pp}$ = écart type mesuré à long terme

Le Tableau 8 comporte les valeurs d'interprétation des indices de capacité associées à des exemples. Une valeur faible signifie que la capacité est mauvaise et ne répond pas aux exigences. Inversement, une valeur élevée signifie que la capacité est bonne et permet de répondre aux exigences. La valeur référence de 1,33 est utilisée par de nombreux secteurs industriels (34). Plus les indices de capacité sont faibles, plus il est possible d'identifier des opportunités pour l'améliorer.

Tableau 8 : Interprétation des valeurs d'indice de capabilité (25).

Valeur(s) de l'indice	Interprétation	Exemple Capabilité simple	Exemple Capabilité centré
> 1,33	Capabilité élevée		
1 – 1,33	Capabilité moyenne		
1-0,66	Capabilité mauvaise		
<0,67	Capabilité très mauvaise		

Pour conclure, les indicateurs de capabilité sont également importants dans la CPV, car ils vont permettre de positionner un paramètre ou un attribut par rapport à ses spécifications. Par exemple, dans le cas d'un dosage d'un comprimé à 1000 mg avec une tolérance réglementaire fixée à de plus ou moins 50 mg. La carte de contrôle permettra d'identifier les variabilités assignables et la capabilité permettra de situer le procédé par rapport à ses spécifications.

2.3 Calcul des limites dans le cadre de la CPV

Pour pouvoir suivre les tendances à l'aide de cartes de contrôle des limites de contrôle, sont à calculer pour chaque paramètre et attribut sélectionné. Dans un premier temps, il est nécessaire de choisir une méthode de calcul. Le choix de la technique de calcul va dépendre de la nature et du nombre de données disponibles. Généralement, des limites calculées 3-sigma sont utilisées. Si les données suivent une loi normale, l'intervalle entre les limites supérieure et inférieure contient la quasi-totalité des valeurs (soit 99,7%).

Les premières limites calculées sur moins d'une trentaine de lots sont appelées "limites de contrôle initiales". Après avoir recueilli ces trente lots, les limites sont recalculées. Ce recalcul des limites marque la transition entre la phase de CPV initiale et celle à long terme. Les lots sélectionnés devraient couvrir toutes les variations communes possibles du procédé. Dans le

cas où il existe des sources potentielles de variation significative à long terme, il est important de recueillir des données sur une période suffisante. Par exemple, une variation à long terme peut être due à un changement de lot de matières premières (25). Le nombre de 30 lots est généralement retenu car statistiquement significatif, mais c'est à nuancer en fonction de la situation comme dans le cas de volume haut ou faible de production (24,25). Les limites à long terme sont censées rester les mêmes tant que le processus continue à fonctionner de la même manière, mais doivent être adapté en fonction des changements ou des nouvelles connaissances sur le procédé. Les limites sont aussi réévaluées lors de la révision périodique du plan de CPV pour s'assurer qu'elles restent prédictives des performances futures tout en veillant à ne pas cacher la dérive des processus à long terme (24).

2.4 Identification et réponse à un signal statistique

Un signal statistique est l'identification sur une carte de contrôle d'une variation inattendue d'un paramètre ou d'un attribut violant une règle statistique (de type règle de Nelson). Le signal alerte sur la présence de variations spéciales (procédé hors de contrôle).

Il est donc important d'avoir une réflexion sur quelles règles vont être utilisées en fonction d'un paramètre ou attribut, notamment sur la criticité de la violation d'une règle pour un attribut ou paramètre. Une procédure détaillant l'organisation de la réponse face à un signal statistique peut être mise en place.

L'examen technique du signal doit être effectué par une équipe appropriée (expertise pluridisciplinaire). La conclusion de l'expertise conduira à l'escalade ou non de la réaction. Ci-dessous, des pistes de réflexion qui peuvent être abordé lors de l'examen technique d'un signal (31) :

- Quelle règle a été violée ?
- Quel est le(s) paramètre(s) ou attribut(s) en jeu ?
- Ce signal a-t-il déjà été observé (performance historique) ?
- Les données sont-elles proches de la limite de spécification ?
- Le signal est-il retrouvé au niveau de plusieurs paramètres/ attributs pour un lot ?
- La cause du signal a-t-elle déjà été identifiée et une action est en cours (par exemple une CAPA) ?
- Le signal est-il imputable à un essai technique, un lot de validation ou une déviation identifiée ?

2.5 CPV et Revue Qualité Produit

La démarche de suivi en continu du procédé peut ressembler au processus de Revue Qualité Produit (RQP). Les RQP sont des bilans annuels synthétiques réalisés pour chaque produit. C'est une exigence réglementaire mentionnée dans les BPF européennes, l'ICHQ7 et dans les cGMP. Ci-dessous, une liste non exhaustive des points traités par les RQP :

- Revue des lots non conformes ;
- Revue des déviations critiques, non-conformités et investigations ;
- Revue des changements réalisés sur le procédé et méthodes analytiques ;
- Revue des tendances du procédé ;
- Revue des stabilités.

La démarche CPV ne vient pas remplacer les RQP et doit se faire en parallèle. Certains points abordés par les RQP (notamment la revue des tendances) peuvent sembler similaires au CPV. Il est donc important de définir le cadre, les limites et les liens entre les deux démarches afin de ne pas dupliquer le travail effectué. La CPV se concentre bien plus sur le procédé et intègre généralement l'étude de plus de paramètres et attributs procédé alors que les RQP sont bien plus générale et prennent en compte les déviations, CAPA ou réclamations du produit sur l'année. Au niveau organisationnel, le processus de CPV est généralement géré par le secteur production ou procédé alors que les RQP sont généralement géré par le service de qualité (43). Un résumé des conclusions des rapport de CPV peut être utilisé pour faire un état des lieux du procédé de fabrication lors des RQP. Contrairement aux RQP qui sont annuelles, les données du CPV devraient être contrôlées en permanence et la réalisation des rapports devrait être au moins trimestrielle (au minimum pour les produits dont le volume n'est pas faible).

Les limites et relations entre les revues qualité produit et le suivi en continu du procédé doivent donc être définies en amont. Les RQP doivent être effectuées en parallèle du suivi en continu du procédé. Cependant, les conclusions du suivi en continu du procédé peuvent être implémentées dans les revues qualité produit.

L'annexe 15 des BPF précise : « 5.32. *Le suivi en continu du procédé doit être utilisé tout au long du cycle de vie du produit pour appuyer le statut de validation du produit tel que documenté dans la Revue Qualité Produit. Les changements progressifs au cours du temps doivent aussi être considérés, et la nécessité de toute mesure supplémentaire, comme par exemple le renforcement de l'échantillonnage, doit être évaluée* » (18).

2.6 Gestion du changement

Une entreprise pharmaceutique se doit de maîtriser les changements afin de préserver la qualité du médicament. C'est un des 4 éléments fondamentaux du système qualité pharmaceutique selon l'ICH Q10. Une procédure de gestion du changement doit être mise en place afin de documenter et justifier de façon formelle un changement. L'approche doit être basée sur les risques combinée à une évaluation complète de l'impact de changements (3).

L'annexe 15 des BPF décrit la gestion du changement comme un « système formel par lequel des représentants qualifiés des disciplines concernées examinent les changements proposés ou effectifs susceptibles de modifier le statut validé des installations, systèmes, équipements ou procédés. L'objectif est de déterminer les mesures pouvant s'avérer nécessaires pour garantir et démontrer que la validité du système perdure » (18).

Concernant le CPV, la gestion du changement est essentielle à son bon déroulement, car le processus de CPV est soumis aux changements, mais est également source de changements. Le plan de CPV d'un médicament étant un document central de la démarche, il est essentiel de passer par une procédure de gestion des changements afin de maîtriser tout changement concernant ce document. L'impact sur le plan de CPV d'un médicament doit être évalué à la suite d'un changement relatif au produit ou aux procédés de fabrication, car il peut impacter le monitoring ou plusieurs paramètre(s) ou un attribut(s). Par exemple, les limites de contrôle devraient être recalculées dans le cas où un changement du procédé vient décaler les données vers une nouvelle moyenne ou bien augmenter leur variabilité. Si un changement modifie considérablement un paramètre il faudra peut-être le replacer en phase initiale de CPV et calculer des limites initiales (25).

2.7 Gestion des données de CPV

La phase de CPV repose sur l'utilisation en continu de données pour pouvoir suivre les tendances des paramètres et attributs critiques. La CPV va reposer sur un nombre considérable de données. La gestion de ces données va être donc centrale surtout à l'heure actuelle où la *data integrity* est devenue un sujet de préoccupation majeure des autorités de santé. Les données identifiées comme critiques se doivent d'être exactes, exhaustives et cohérentes afin d'assurer la fiabilité des décisions qui en découlent.

Lors de la mise en place de la CPV il est important de considérer la manière dont les données vont être collectées et si les ressources appropriées ont été affectées à cette collecte et à cette

analyse. Les données de CPV proviennent généralement de la production ou du laboratoire d'analyse, puis vont être collectées et analysées. Les données peuvent être soit d'origine :

- Manuscrite (ex. dans le cas d'utilisation de dossiers de lot papier) ;
- Ou électronique (ex. dans le cas de dossiers de lot électroniques).

L'utilisation de données manuscrites risque d'alourdir le processus (nécessité d'un double contrôle pour garantir leur intégrité) et freine l'opportunité d'une automatisation. L'utilisation d'un système informatique est donc plus adaptée au processus de CPV. Il doit être validé afin de garantir l'intégrité des données.

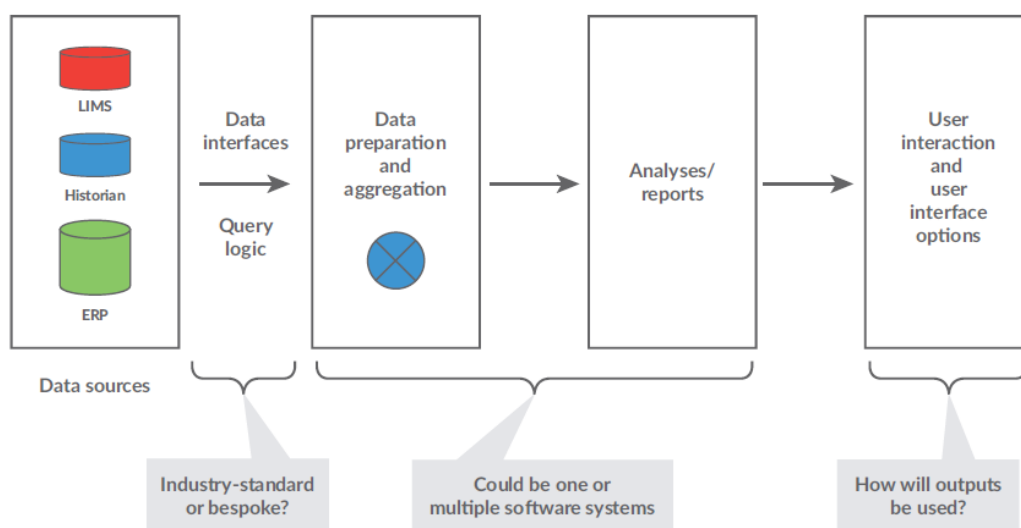


Figure 17 : Portée de la validation informatique du CPV ("Continued process verification and the validation of informatics systems" BioPhorum Operations Group Ltd © (32)).

La Figure 17 est une vue d'ensemble de l'organisation d'un système informatique de CPV. Les données utilisées dans le CPV sont de sources multiples dépendant de l'organisation de l'entreprise. En général les données relatives au procédé de fabrication proviennent des Dossier de Lot Électroniques gérés par le MES (Manufacturing Execution System) ou l'ERP (Enterprise Resource Planning). Certaines données peuvent être entrées manuellement, par exemple si des dossiers de lot papier sont utilisés. Les données analytiques du laboratoire de contrôle qualité proviennent du LIMS (Laboratory Information Management System).

Les données sont traitées et collectées puis vont être utilisées pour générer les analyses statistiques désirées (carte de contrôle, étude de capacité, diagramme...).

Plusieurs questions sont à soulever (32) :

- Est-ce que les interfaces requises ou les logiciels sont prêts à l'emploi et déjà utilisés ou doivent-ils être conçus et mis en œuvre sur mesure ?
- Est-ce que le traitement, la collecte et l'analyse des données sont effectués par un seul ou plusieurs logiciels ?
- Comment les données de sortie vont être utilisées ?

Il est important d'introduire l'intégrité des données dès la construction du système informatique de CPV. L'automatisation du système participe à l'intégrité des données, car cela vient supprimer l'erreur imputable à l'homme.

2.8 Exemple d'implémentation du suivi en continu des procédés dans le cas d'un produit historique

Dans cette partie, l'implémentation du CPV sera illustrée par un cas concret. Il s'agit du médicament α , un comprimé effervescent produit depuis plusieurs années par une compagnie pharmaceutique tiers. La Figure 18 illustre son procédé de fabrication : une compression directe comportant une première étape de mélange et une seconde étape de compression.

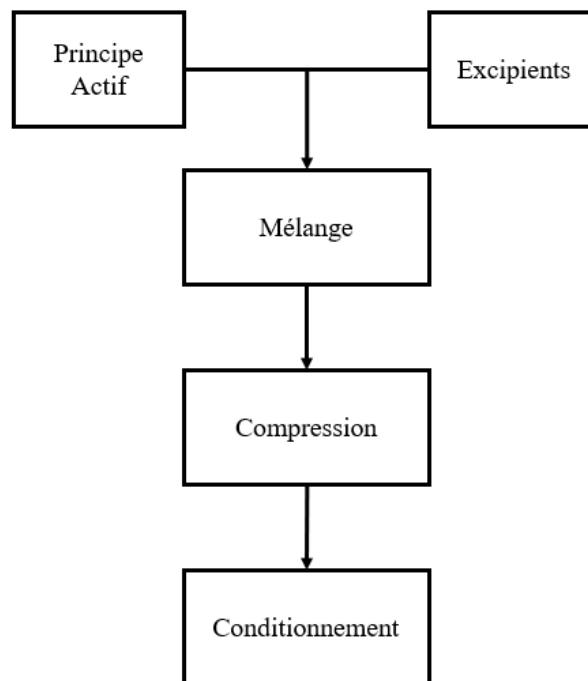


Figure 18 : Procédé de fabrication du médicament α .

2.8.1 Enjeux de l'implémentation pour un produit historique

Les produits historiques ou *legacy products* sont des médicaments dont l'autorisation et la commercialisation sont anciennes, généralement développés il y a 10 à 20 ans (33). Les produits historiques n'ont communément pas été développés ni validés selon les méthodologies de QbD. La Figure 19 illustre les étapes permettant l'implémentation du suivi en continu du procédé. Pour pouvoir effectuer la phase 3 de CPV il est nécessaire d'identifier les CQA, CPP et CMA afin de construire une stratégie de contrôle. La méthodologie d'implémentation est semblable à celle utilisée pour la phase de développement du procédé (phase 1). Les connaissances acquises lors du développement sont remplacées par les connaissances et l'expérience acquises depuis la commercialisation du médicament (déviation, RQP, gestion des changements, informations provenant du transfert de technologie...).

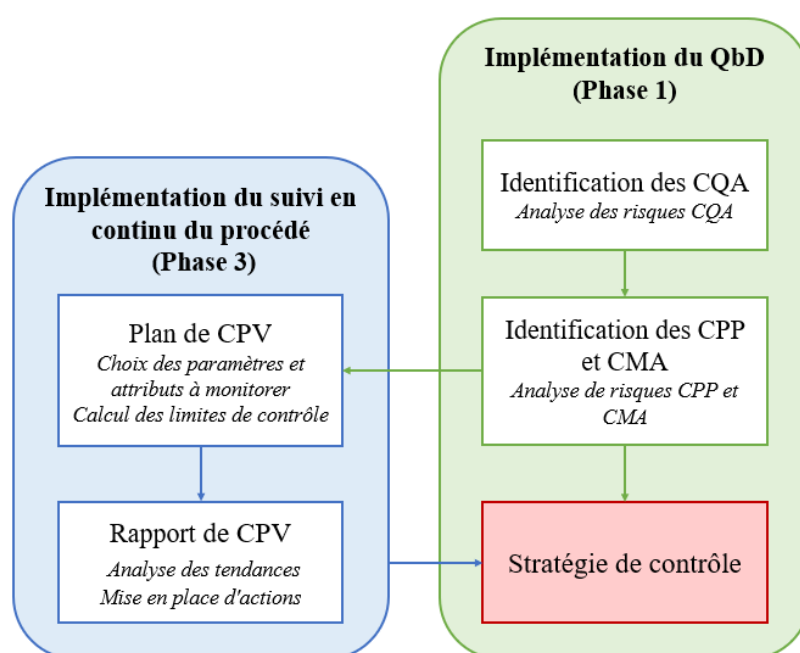


Figure 19 : Stratégie d'implémentation du QbD et du suivi en continu du procédé pour un produit historique.

La réglementation et les pratiques ayant évolué, les produits historiques peuvent être confrontés à de nombreux problèmes lors de l'implémentation du CPV. Paradoxalement, bien que le procédé soit ancien, il se peut qu'il existe peu de connaissances à son sujet, car la compréhension du procédé peut ne pas avoir été correctement formalisée et documentée. Les procédés peuvent ne pas être sous contrôle et présenter une grande variabilité. Certains produits historiques peuvent être produits sur plusieurs sites différents ce qui complexifie l'implémentation. Pour

rappel, un plan de CPV doit être spécifique à un produit et un site de production (34). Il y a également la problématique de la collecte de données qui peut être complexe dans le cas où les infrastructures et le système informatique sont historiques. Il est possible que la collecte ne puisse pas être effectuée informatiquement. Parfois certains produits peuvent avoir un statut réglementaire complexe ralentissant l'implémentation du CPV (34). Les problématiques inhérentes aux produits historiques augmentent la difficulté et les moyens que requiert l'implémentation d'un programme de CPV.

Face aux problématiques engendrées par la mise en place du CPV, il est bon de rappeler les bénéfices de l'approche. L'implémentation permet une meilleure maîtrise de la qualité du produit. Cela permet d'augmenter la robustesse du procédé et de diminuer les déviations. En effet, le CPV se base sur les principes du QbD permettant d'améliorer la connaissance sur le produit et son procédé de fabrication. L'implémentation facilite également l'approbation des autorités compétentes en ce qui concerne des changements ou transferts (35).

Les lignes directrices actuelles sur la validation des procédés de la FDA, de l'EMA ou des ICH sont orientées vers les produits récemment développés (QbD) et ne fournissent pas forcément d'informations concernant l'application de l'approche aux produits historiques. La ligne directrice de la FDA de 2011 mentionne les produits historiques dans le paragraphe : « *Manufacturers of legacy products can take advantage of the knowledge gained from the original process development and qualification work as well as manufacturing experience to continually improve their processes. Implementation of the recommendations in this guidance for legacy products and processes would likely begin with the activities described in Stage 3* » (19). Comme souligné dans le paragraphe, au vu de sa longévité, un produit historique devrait posséder de nombreuses données historiques. L'analyse de l'historique du produit et du procédé de fabrication est par conséquent centrale dans l'implémentation de l'approche cycle de vie à un produit historique.

2.8.2 *Identification des paramètres et attributs*

La justification des paramètres et attributs critiques sélectionnés pour être monitorés dans le cadre du CPV devra être présente dans le plan de CPV du produit. Cette justification est basée sur la connaissance et l'expérience du procédé et repose notamment sur le suivi des CPP, CMA et CQA. Il est possible aussi d'inclure des attributs ou paramètres non identifiés comme critique.

Dans le cas d'un produit historique, les CQA, CPP et CMA n'ont pas formellement été identifiés car il s'agit d'éléments introduits avec le concept de développement par l'approche QbD. Pour cela il faut se baser sur la connaissance du produit et de son procédé de fabrication. Dans un premier temps, il faut évaluer le niveau de compréhension et de maîtrise du procédé en prenant en compte par exemple :

- La disponibilité des données historiques sur le produit et son procédé de fabrication ;
- L'historique des événements qualités (déviations, réclamations, changements...) ;
- L'historique du développement du produit et de son procédé de fabrication ;
- L'historique des validations du procédé de fabrication ;
- L'expérience des experts sur le produit et sur son procédé de fabrication.

Dans le cas où il manque de connaissances pour justifier les liens entre CPP, CMA et CQA il est possible d'effectuer des essais expérimentaux pour améliorer la connaissance du procédé (plans d'expériences ou autres...).

2.8.3 *Identification des CQA et sélection des attributs qualité à suivre*

Dans un premier temps il est important de formaliser l'identification des CQA puis déterminer le choix des attributs qualité à suivre.

Le Tableau 9 regroupe la réflexion sur la criticité et sur le suivi des attributs qualité du médicament α :

- La réflexion sur la criticité se base sur l'impact de l'attribut lorsqu'il est hors spécification sur la sécurité du patient (sévérité) et sur l'efficacité du médicament.
- La partie sur le suivi détermine l'inclusion ou non de l'attribut dans le processus de CPV. Les attributs qualités non critiques et/ou étant de type qualitatif sont exclus du suivi. Par exemple, l'épaisseur est exclue car non critique et l'identification de l'acide ascorbique est exclue car qualitative (positive ou non).

Tableau 9 : Analyse permettant d'identifier la criticité des attributs qualité du médicament α et leur inclusion dans le suivi en continu des procédés.

Attribut qualité	Attendu	Criticité				Suivi (CPV)	
		Sévérité	Efficacité	Critique	Justification	Type de données	Suivi
Caractéristiques générales							
Apparence	Comprimé rond. Couleur jaune.	Faible	Faible	Non	Facilite l'observance du patient. Pas d'impact majeur sur l'efficacité ou sur la sécurité.	Qualitatives	Non
Odeur	Odeur citronnée.	Faible	Faible	Non	Facilite l'observance du patient. Pas d'impact majeur sur l'efficacité ou sur la sécurité.	Qualitatives	Non
Tests pharmaceutiques							
Uniformité de masse	Ph. Eu 2.9.5	Haute	Haute	Oui	Permet de garantir des comprimés d'une même masse et donc d'une même teneur en principe actif. Assure la sécurité du patient et l'efficacité du médicament.	Qualitatives	Non
Masse moyenne du comprimé	4275 à 4725 mg	Haute	Haute	Oui	Assure la sécurité du patient et l'efficacité du médicament.	Quantitatives continues	Oui
Dureté du comprimé	50 à 120 N	Faible	Medium	Oui	Assure l'intégrité du comprimé lors du conditionnement et du transport. Une mauvaise dureté peut provoquer des comprimés cassés et donc une mauvaise observance.	Quantitatives continues	Oui
Temps de désintégration	Inf à 300s	Haute	Haute	Oui	Assure la sécurité et l'efficacité du médicament (car médicament effervescent).	Quantitatives continues	Oui
Épaisseur du comprimé	6 à 7,1 mm	Faible	Faible	Non	Une épaisseur trop élevée entraînera des problèmes de conditionnement. Pas	Quantitatives continues	Oui

					d'impact majeur sur l'efficacité ou sur la sécurité.		
Humidité relative	Inf. à 25%	Medium	Haute	Oui	Une humidité trop élevée pourrait déclencher la réaction d'effervescence du comprimé. Cela pourrait aussi favoriser la croissance bactérienne et induire l'apparition de produits de dégradation.	Quantitatives continues	Oui
Identification de la substance active							
Acide ascorbique	Positive	Haute	Haute	Oui	Assure l'efficacité du médicament	Qualitatives	Non
Dosage de la substance active							
Acide ascorbique	950 à 1050 mg/cpr	Haute	Haute	Oui	Toxicité en cas de surdosage. Mauvaise efficacité en cas de sous dosage.	Quantitatives continues	Oui
Contamination microbienne	Selon pharmacopée	Haute	Faible	Oui	Assure la sécurité du patient.	Quantitatives continues	Oui
Impuretés	Selon pharmacopée	Haute	Faible	Oui	Assure la sécurité du patient.	Quantitatives continues	Oui

2.8.4 Identification des CPP et CMA et sélection des attributs qualité à suivre

Pour rappel, un paramètre procédé (PP) ou un attribut matière (MA) est critique si sa variabilité a un impact direct sur un CQA. En premier lieu, il est utile de dresser une liste de tous les paramètres et attributs connus par étape du procédé. Le Tableau 10 liste les paramètres et attributs pour les étapes de mélange et de compression du comprimé α . Il est également possible d'utiliser des outils plus visuels comme un diagramme d'Ishikawa (36).

Tableau 10 : Exemple de Paramètre Procédé et Attribut Matière pour le procédé de fabrication du comprimé α .

Étapes	Paramètre procédé (PP)	Attribut Matière (MA)
Mélange	Niveau de charge du mélangeur Ordre d'introduction Nombre de révolutions (temps et vitesse) Temps de stockage Température et humidité relative de l'environnement	Distribution granulométrique (grade de la matière) Compressabilité (Indice de Carr/Hausner) Teneur en humidité
Compression	Force de précompression Force de compression Vitesse de tourelle Volume de matrice Humidité relative de l'environnement	Distribution granulométrique du mélange Compressabilité (Indice de Carr/Hausner) Teneur Humidité

2.8.5 L'étude de l'historique du produit

Cette étude a pour but de comprendre les relations entre attributs, paramètres et CQA. Dans un premier temps, il est utile d'aller étudier toute la documentation pertinente disponible sur le produit et son procédé de fabrication. Cela peut être les RQP, le dossier réglementaire, les déviations, les réclamations, les rapports de validation ou encore la documentation sur le développement. Le but est de faire un état des lieux des connaissances.

L'étude des données historiques à disposition est un bon moyen de justifier l'impact d'un paramètre sur un CQA. En premier lieu, il est nécessaire de dresser un jeu de données avec toutes les variables récoltables sur le procédé de fabrication (PP, MA et CQA). Il peut être intéressant de faire une analyse des corrélations entre variables.

2.8.5.1 Analyse de risques

L'analyse de risques sert de justification pour déterminer la criticité d'un PP ou d'un MA. Si les connaissances ne suffisent pas à justifier la criticité, il est possible de sélectionner des paramètres ou attributs pour effectuer des analyses supplémentaires (par exemple plan d'expérience). Le Tableau 11 est l'analyse de risque pour l'étape de compression du médicament α . La colonne « documents associés » permet d'appuyer la justification de la criticité d'un paramètre ou attribut en faisant le lien avec les informations pertinentes identifiées lors de l'étude de l'historique du produit.

Tableau 11 : Analyse de risques des CPP et CMA de l'étape de compression du médicament α .

Paramètres Procédé et Attributs Matières	Réglage actuel	CQA impacté(s)	Criticité	Justification	Documents associés
Vitesse de la tourelle	17 rpm	Uniformité de masse Teneur en acide ascorbique	CPP	Vitesse trop élevée peut entraîner grippage et arrachage.	Documentation développement. Rapport de validation.
Force de précompression	10-15 kN		Non critique	Pas d'impact direct sur un CQA.	Étude des données historiques.
Force de compression	30-50 kN	Dureté	CPP	Régression linéaire significative entre force de compression et dureté.	Étude des données historiques.
Volume de la matrice	3 mm	Uniformité de masse Teneur Temps de désintégration	CPP	Augmentation du volume de poudre dans la matrice : augmente la masse du comprimé, la teneur en principe actif et le temps de désintégration.	Documentation développement. Rapport de validation.
Humidité relative de l'environnement	<20%	Humidité relative	CPP	Régression linéaire significative entre humidité de l'environnement et humidité du comprimé.	Étude des données historiques.
Humidité relative du mélange	<25%	Humidité relative	CMA	Régression linéaire significative entre humidité du mélange et humidité du comprimé.	Étude des données historiques.
Distribution granulométrique du mélange (d50)	300-400 μ m	Uniformité de masse	CMA	Distribution granulométrique, écoulement et densité de la poudre jouent un rôle important dans la compression directe.	Documentation développement. Rapport de validation. Changement matière
Compressabilité du mélange (Indice de d'hausser)	>1,25	Dureté	CMA	Indice reflète l'aptitude à la compression du mélange.	Documentation développement. Rapport de validation.

2.8.5.2 Détermination du suivi des attributs matière et paramètres procédé

Comme pour les attributs qualité, il est nécessaire d'identifier les attributs matière et paramètres procédé qui seront à suivre lors du processus de CPV. Le Tableau 12 illustre le choix des PP et MA à inclure pour le médicament α . Il se base sur la criticité, le type de données, le contrôle statistique et la capacité.

Dans l'exemple du médicament α , les attributs et paramètres non critiques et qualitatifs ne sont pas inclus dans le plan de CPV. Les paramètres fixes sont aussi exclus du plan de CPV.

Tableau 12 : Analyse des attributs matière et paramètres procédé de l'étape de compression du médicament α afin de déterminer leur inclusion dans le suivi en continu des procédés.

	CPP et CMA	Type de données	Contrôle statistique	Suivi
CPP	Vitesse de la tourelle	Quantitatives continues Fixe		Non
	Force de compression	Quantitatives continues	Oui	Oui
	Volume de la matrice	Quantitatives continues Fixe		Non
	Humidité relative de l'environnement	Quantitatives continues	Oui	Oui
CMA	Humidité relative du mélange	Quantitatives continues	Non	Oui
	Distribution granulométrique du mélange (d50)	Quantitatives continues	Oui	Oui
	Compressabilité du mélange (Indice de d'hausser)	Quantitatives continues	Oui	Oui

2.8.6 En cas de variabilité inacceptable

Lors de l'implémentation de la CPV à un produit historique, il est possible que la variabilité du procédé soit trop importante voire inacceptable et nécessite des actions d'amélioration continue. Dans ce cas-là, un changement du procédé peut être nécessaire. Les changements peuvent être importants, comme l'ajout de nouveaux CPP, de nouvelles technologies ou de nouveaux équipements de contrôle, ou même la révision de l'ensemble d'une opération unitaire (37). Dans

le cas d'un changement significatif important du procédé il faudra passer par une révision des risques et par de nouvelles données expérimentales. Le procédé repasse donc en phase 1 et doit être requalifié (phase 2 de PPQ) (37). La portée de la qualification des performances, y compris le nombre de lots et les plans d'échantillonnage, est proportionnelle au niveau de risque de la modification du processus.

2.8.7 Conclusion de l'implémentation

Les CQA, CPP et CMA du médicament α ont été identifiés et inclus dans son plan de CPV (Tableau 13). Le suivi de ces paramètres et attributs en routine peut désormais commencer avec la rédaction des rapports de CPV.

Tableau 13 : Synthèse des CQA, CPP et CMA identifiés pour le médicament α .

CQA	CPP	CMA
Uniformité de masse Masse moyenne du comprimé Dureté du comprimé Temps de désintégration Épaisseur du comprimé Humidité relative	Nombre de révolutions du mélangeur (temps et vitesse) Temps de stockage Vitesse de la tourelle Volume de la matrice	Distribution granulométrique des matières premières Teneur en humidité des matières premières Humidité relative du mélange Distribution granulométrique du mélange (d50) Compressabilité du mélange (Indice de d'hausser)

3. Discussion sur l'approche cycle de vie et sur la phase de CPV.

3.1 Méthodologie

Cette partie est articulée autour de l'interview de Damien Bonnet, Responsable de la vérification continue des procédés à Thermo Fisher Patheon France. L'entretien s'est déroulé en visioconférence le jeudi 04 novembre 2021. La retranscription de la totalité de l'interview est présentée en annexe.

Le but de cet entretien est d'étudier le point de vue d'un professionnel du milieu concernant les avantages, inconvénients et perspectives actuelles de l'approche cycle de vie des procédés et de la phase de CPV. J'ai choisi d'interviewer Monsieur Bonnet du fait de son poste de responsable vérification continue des procédés dans une entreprise avancée dans l'implémentation de l'approche cycle de vie.

Les questions abordées lors de l'entretien sont les suivantes :

- *Pouvez-vous vous présenter et me décrire l'entreprise dans laquelle vous travaillez ?*
- *Quel est le rapport à l'approche cycle de vie des procédés au sein de l'entreprise et comment est-t-elle organisée ?*
- *Quels sont les bénéfices à pratiquer la validation cycle de vie ?*
- *Quels sont les problèmes qui apparaissent ? Qu'est qui freine à la mise en place d'une validation des procédés cycle de vie ?*
- *Avez-vous des retours sur les positions actuelles des organismes réglementaires ? (FDA et EMA) ? Qu'elles-sont leurs attentes ?*
- *Avez-vous connaissance de la situation d'autres entreprises concernant l'implémentation de la CPV ?*
- *Peut-on arrêter la revalidation périodique avec un processus de CPV en place ?*
- *Est-ce que vous avez des produits historiques (legacy product) ? Si oui, comment avez-vous organisé l'implémentation de la CPV à ces produits ?*
- *Quelles sont les perspectives de la CPV ?*

3.2 Analyse de l'entretien

3.2.1 Introduction : Présentation

Patheon est une entreprise américaine rattachée au groupe Thermo Fisher en 2017. C'est un sous-traitant pharmaceutique ou Contract Development & Manufacturing Organization (CDMO). Le site Thermo Fisher Patheon France à Bourgoin Jallieu est spécialisé dans la production et le développement de médicaments sous forme de doses solides à usage oral et également liquides non stériles.

Le fonctionnement du site de Bourgoin-Jallieu est organisé autour des 3 phases de cycle de vie, telles que décrites dans les guidelines de la FDA et de l'EMA :

- La phase 1 est gérée par l'usine de développement présente sur le site. Le niveau de QbD appliqué dépend des projets.
- La phase 2 est gérée par une équipe de validation des procédés.
- Et la phase 3 de vérification continue des procédés est gérée par l'équipe dont Monsieur Bonnet est le co-responsable.

3.2.2 Avantages et inconvénients de l'approche cycle de vie

L'approche de cycle de vie lie les phases de développement, de qualification des procédés et de production commerciale. Elle permet une meilleure interaction entre ces étapes en favorisant la transmission des connaissances sur le procédé et le produit. Le Tableau 14 synthétise les avantages et inconvénients de l'approche abordé lors de l'entretien.

Tableau 14 : Avantages et inconvénients de l'approche cycle de vie.

Avantages	Inconvénients
<p>Interaction entre les phases : Transmission des connaissances.</p> <p><i>« Ces 3 phases fonctionnent ensemble contrairement à avant où elles avaient tendance à être séparé. Il faut savoir que chaque acteur de chacune des phases intervient dans toutes les phases. Évidemment à plus ou moins grande échelle en fonction de de l'activité qui est demandée. »</i></p> <p>Anticiper des non-conformités grâce à l'identification des tendances et donc cela va se traduire par un gain de qualité du produit (diminution des non-conformités, d'enquêtes, d'actions correctives et préventives, de plaintes ou rappel)</p> <p>Faciliter les investigations en cas d'écart qualité. <i>« Les données sont déjà disponibles donc lorsqu'on ouvre une déviation on peut facilement aller les chercher, du coup les utiliser pour analyser les impacts ».</i></p> <p>Faciliter l'amélioration continue du procédé. "Cela nous permet aussi de mieux comprendre nos procédés donc de mieux les</p>	<p>Interaction entre les phases : Travail multidisciplinaire qui complexifie l'organisation.</p> <p>Culture à inculquer à l'entreprise, L'inertie des entreprises doit être surmontée.</p> <p>L'utilisation d'outils QbD lors du développement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nécessite du temps ; - Connaissances scientifiques avec des personnes qualifiées sur la méthode QbD ; - Important investissement financier. <p><i>« [..]. Il faut bien sélectionner les bons paramètres, il faut faire des lots de faisabilité. Vu qu'on travaille avec des clients, la question financière est importante. Le développement c'est très cher. Il faut proposer une solution la plus optimale pour être bon du premier coup. Le fameux RFT ou right first time. Donc être bon du premier coup lorsque le procédé passe en validation. »</i></p> <p>La phase de CPV est relativement nouvelle dans l'industrie pharmaceutique (introduite avec le texte de 2011 de la FDA). Son implémentation est</p>

<p>maîtriser, de savoir quand est- ce que l'on doit mettre une amélioration en place. » ;</p> <p>Effectuer des gains financiers liés en diminuant la non-qualité. <i>« Par exemple le fait d'évaluer qu'on ait évité telle non-conformité, combien ça rapporte aussi bien en termes de gains financiers que de qualité. Cela évite de faire un rappel de lot, ça évite de réaliser un re-test par exemple sur le dosage. »</i></p> <p>Faciliter le transfert de nouveaux procédés similaires ou de nouveaux dosages.</p> <p>Fidéliser le client (dans le cas de la sous traitance pharmaceutique).</p> <p>Possible souplesse des organismes réglementaires (ICH Q12).</p>	<p>longue et complexe et demande un travail multidisciplinaire touchant de nombreux services. <i>« Pour nous ça nous a pris de 2016, le moment où on a commencé à vraiment travailler dessus, jusqu'à aujourd'hui 2021. Actuellement, on continue encore à implémenter des produits. »</i></p> <p>La phase de CPV demande une charge de travail croissante et sans interruption. <i>« Cette activité ne s'arrête jamais. Plus on a de produits, plus la charge de travail augmente. Ce n'est pas comme la phase 2 de validation ou la phase 1 de développement qui sont des « One shot », où lorsque tu effectues ces activités après c'est « terminé » et tu passes à la suivante. Le CPV continue jusqu'à ce qu'on arrête la production du produit. »</i></p> <p>La collecte de données en continu est difficile à mettre en place dans le cadre de systèmes de collecte manuels. <i>« Le plus compliqué c'est la collecte de données parce que sans données tu ne peux rien faire. La collecte de données chez nous est manuelle, on n'a pas de systèmes de collecte de données automatique. Donc ça veut dire qu'il faut préparer des outils qui sont adaptés et il faut former les gens et c'est une grosse partie qui était très difficile à mettre en place. »</i></p> <p>Les données doivent respecter les attentes d'intégrité, ce qui alourdit davantage le processus.</p>
--	--

Pour conclure, l'inconvénient majeur de l'approche est la complexité et la lourdeur de l'organisation qui en résulte. Elle requiert des moyens humains et financiers conséquents avec des résultats perceptibles sur du long-terme.

Malgré cela, l'approche offre de nombreux avantages. Elle permet notamment une meilleure gestion de la connaissance et de la compréhension du procédé fondée sur des preuves scientifiques solides. Elle permet d'assurer sur la durée une meilleure robustesse, fiabilité et qualité des médicaments commercialisés. Finalement, les gains de qualité apportés par l'approche profitent aussi bien aux fabricants de produits pharmaceutiques qu'aux patients.

3.2.3 *Les attentes des organismes réglementaires (FDA et EMA)*

En ce qui concerne le développement pharmaceutique, la méthodologie QbD permet de respecter les attentes réglementaires, mais n'est pas une obligation. Pour la phase 2, la qualification des équipements et la qualification de la performance des procédés (ou validation des procédés pour l'Europe) sont des exigences réglementaires. Cependant, les principes et pratiques actuelles ne diffèrent, finalement, que peu avec ce qui était fait traditionnellement (QI QO QP et utilisation de 3 lots de validation).

Le point plus intéressant sur les attentes réglementaires concerne la phase 3 de CPV. Cette phase est relativement récente, car elle est apparue avec la ligne directrice de 2011 pour la FDA et de 2016 pour l'EMA. Et, pour rappel, le suivi des procédés est une exigence des cGMP et des BPF européennes présente dans l'annexe 15 depuis sa révision en 2015.

Monsieur Bonnet décrit les attentes réglementaires en termes de CPV comme suivant : « *Le plus important c'est de s'assurer que nos procédés sont suivis, de mettre les outils pour vérifier que les paramètres et attributs critiques sont suivis en continu. Cela passe par l'utilisation des cartes de contrôle, des systèmes de collecte automatique de données et de de création de graphique automatique. C'est aussi s'assurer que la donnée respecte le « data integrity », donc l'intégrité de la donnée. C'est-à-dire qu'elle soit double checker afin d'assurer qu'elle soit correcte avant l'analyse. Pour conclure, il faut s'assurer que notre procédé ne dérive pas et qu'on mette en place des actions pour le suivre et pour agir sur ces dérives. »*

De plus, selon M. Bonnet, la FDA et l'EMA semblent s'intéresser de plus en plus au sujet de la CPV : « *C'est un sujet qui est de plus en plus inspecté. On le voit notamment pour le retour de nos clients. Il y a 1 an et demi il y avait une quasi-incompréhension de la CPV. Ils ne savaient pas ce que c'était, ils ne savaient pas à quoi ça servait. Je dirais que depuis mi 2020 les clients viennent vers nous pour nous demander si on a une procédure de CPV, est ce qu'on le gère sur*

le site etc... ». La CPV semble être donc un sujet d'actualité avec un intérêt croissant de la part des organismes réglementaires (FDA et EMA) et des industriels du secteur pharmaceutique.

3.2.4 *Point sur la situation des entreprises concernant le CPV*

Comme mentionné dans le paragraphe précédent, actuellement, l'intérêt de la CPV semble grandissant au sein des industries pharmaceutiques. Monsieur Bonnet a participé à un événement sur le sujet de la CPV organisé par l'A3P (association industrie pharmaceutique française). Il a pu donner une estimation de l'implémentation de la CPV pour les entreprises présentes à l'événement : *« Parmi une vingtaine d'entreprises, il y en avait quand même 25% qui n'avaient pas démarré de CPV (pas de programme). Il y en avait 36% en cours et il y en avait à peu près 23% ils avaient tous leurs produits dans le CVP. Alors nous c'est difficile d'avoir tous les produits d'un coup puisqu'on en a beaucoup. Il y avait majoritairement d'entreprises, entre un et 5 produits et donc l'implémentation était beaucoup plus facile. »*

Afin de compléter la situation des entreprises concernant l'implémentation de la CPV, je tenais à présenter une enquête sur la maturité du processus CPV au sein des entreprises du secteur des biotechnologies pharmaceutiques. Elle a été réalisée par le BioPhorum® et publiée en 2017 dans l'article « Continued process verification (CPV) of legacy products in the biopharmaceutical industry » (34).

L'enquête est effectuée auprès des entreprises biopharmaceutiques membres du BioPhorum® avec des données datant de 2014 et 2016. Les membres regroupent des acteurs majeurs de l'industrie biopharmaceutique comme Merk, Lonza, BMS, Sanofi...

La Figure 20 synthétise les résultats de l'enquête sous la forme d'un diagramme en radar. Elle représente l'évolution du niveau de maturité moyen du processus de CPV des entreprises membres du BioPhorum®.

Le niveau de maturité est évalué en prenant en compte 5 dimensions :

- Gestion du processus (« Business Processes »);
- Niveau d'automatisation (« Level of Automation »);
- Portée de l'implémentation (« Scope of Implementation »);
- Bénéfices en termes de performance commerciale (« Business Performance Benefits »);
- Personne et rôles (« People and Roles »).

Les dimensions sont évaluées par un niveau allant de 0 (inexistant) à 5 (optimisé). Le détail de la notation de chaque dimension est présente dans l'annexe 3.

Le graphique représente les moyennes des scores pour l'année 2014 (en vert) et pour l'année 2016 (en bleu). La courbe rouge représente un idéal souhaité.

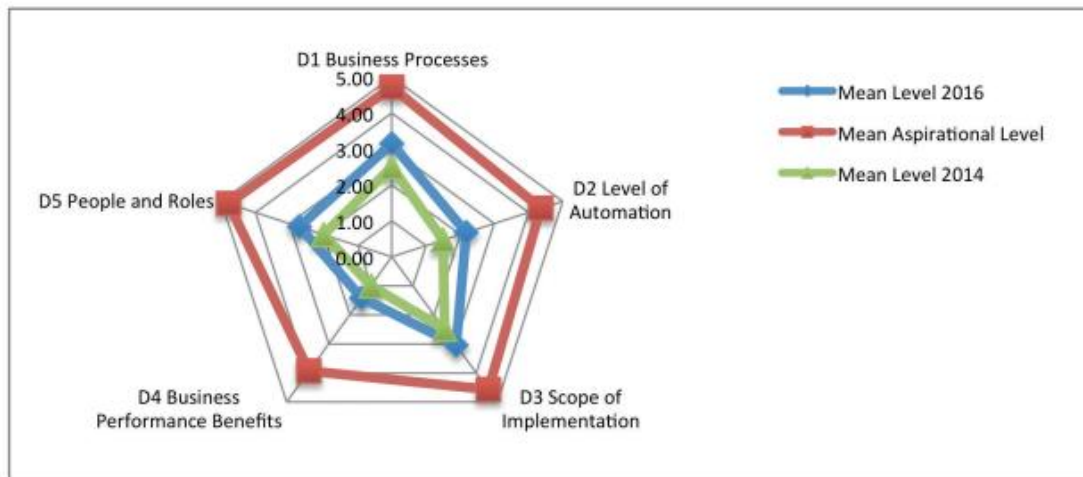


Figure 20 : Graphique en radar synthétisant les résultats de l'enquête du BioPhorum sur le niveau moyen de maturité du processus de CPV en 2014 et 2016 (auprès de ses entreprises membres).

Le score de la dimension « Gestion du processus » passe de 2,5 en 2014 à 3 en 2016. Les procédures semblent être harmonisées, documentées et communiquées.

Concernant le « Niveau d'automatisation », il passe de 1,5 à 2,2 . La plupart des entreprises utilisent des systèmes informatiques validés. L'automatisation de l'analyse des données commence à être introduite.

La « Portée d'implémentation » est destinée à indiquer dans quelle mesure les entreprises ont déployé des plans de CPV dans leur portefeuille de produits. Le score est passé de 2,5 à 3,1 en 2016. Les entreprises membres du BioPhorum ont plus de 50 % des produits sur le marché possédant un plan CPV. Dans certaines entreprises, tous les produits ont des plans de CPV.

Le « Bénéfices en termes de performance commerciale » est la dimension qui a le moins évolué entre 2014 et 2016 et qui possède le score le plus bas en 2014 et 2016. En effet, le score moyen est passé de 1,0 en 2014 à 1,4 en 2016. Les entreprises ont donc du mal à mesurer les bénéfices (financier ou qualité). Le manque de visibilité au niveau des bénéfices pourrait être un frein à l'implémentation.

Pour finir, les « personnes et rôles », cette dimension passe de 2 à 2,7. Les rôles et responsabilités semblent être établies cependant ils ne sont pas standardisés à une échelle globale.

Pour conclure, cette enquête semble montrer un avancement de l'implémentation de la CPV car toutes les dimensions ont augmenté entre 2014 et 2016. Elle soulève les aspects ou les entreprises semble être avancé comme la "gestion du processus" et la "porté d'implémentation" qui ont un score supérieur ou égale à 3 en 2016. Mais elle montre également les difficultés notamment concernant les « Bénéfices en termes de performance commerciale ».

Cependant, cette enquête montre des résultats de 2014 et 2016 et la situation a évolué. De plus, elle représente uniquement le point de vue d'entreprise biopharmaceutique membre du Biophorum et l'enquête ne précise pas quelles sont les entreprises qui ont répondu au sondage. Il serait intéressant de mesurer l'évolution en 2021 et d'élargir la représentativité de l'enquête à d'autres acteurs de l'industrie pharmaceutique (forme solide, stérile, ou encore le point de vue des façonniers...).

3.2.5 *Perspectives de la CPV*

Une première perspective avec la CPV serait d'arrêter la revalidation périodique. Pour rappel, la revalidation périodique est effectuée à intervalle régulier environ tous les 5 ans ou lors d'un changement impactant le procédé. Lors de la revalidation, le protocole de validation est renouvelé pour s'assurer que le procédé reste valide dans le temps. Avec la mise en place d'un programme de CPV, l'état validé du procédé est constamment contrôlé, par conséquent la revalidation devient superflue.

Une autre perspective serait de pousser le processus de CPV à un stade d'automatisation complète à l'aide d'outils de PAT ce qui permettrait de détecter en temps réel les tendances (39). À ce stade on pourrait, à l'aide d'un algorithme de machine learning, incorporer de la modélisation prédictive se basant sur les données historiques du procédé afin d'anticiper les variations hors tendances du procédé.

Pour finir, une perspective d'actualité est l'ICH Q12. Cette nouvelle ligne directrice, adoptée le 20 novembre 2019, vient compléter les lignes directrices ICH Q8, Q9 et Q10. La ligne directrice vient donner un cadre concernant les changements réglementaires impactant la partie Qualité du dossier réglementaire format CTD. Elles donnent des considérations techniques et réglementaires pour la gestion du cycle de vie des produits pharmaceutiques. L'ICH Q12 aborde

le management cycle de vie dans le but de rendre plus souple les changements réglementaires lors de la commercialisation.

« L'ICH Q12 permettrait, via une approche d'analyse de risque, de sélectionner avec le plus de pertinence les éléments qu'on doit déposer. L'avantage de cet outil, c'est qu'à partir du CPV on pourrait inclure des éléments importants dans le dossier réglementaire où enlever ceux qui sont jugés inutiles. Donc cela apporterait plus de flexibilité et ce qui permettrait donc de faciliter les variations de dossier. Actuellement les variations de dossier peuvent durer une année juste pour enlever ou changer une spécification sur un IPC par exemple. »

Conclusion

La vision de la validation des procédés est en pleine transition dans l'industrie pharmaceutique. Elle passe d'un événement isolé avant le lancement commercial à une activité continue tout le long du cycle de vie du médicament surveillant en permanence le procédé et permettant d'identifier des possibilités d'amélioration.

Les exigences de la FDA et de l'EMA sont similaires et basées sur les principes issus des lignes directrices ICH Q8, Q9 et Q10. La connaissance du procédé est centrale et doit s'acquérir par une démarche scientifique associée à une maîtrise du risque. L'approche cycle de vie découpe la validation des procédés en trois phases.

La phase 1 de conception du procédé permet d'établir la connaissance du procédé et d'élaborer la stratégie de contrôle. Elle est basée sur les principes du Quality by Design.

La phase 2 de qualification du procédé concerne la qualification des équipements (QI, QO et QP) et la qualification des performances du procédé. Elle permet d'évaluer si le procédé est capable d'être reproductible à une échelle commerciale.

La phase 3 de suivi en continu du procédé implique un suivi permanent lors de la production du produit commercial afin de s'assurer que le procédé délivre constamment un médicament de qualité.

Une connaissance des principes statistiques est centrale étant donné les nombreux outils statistiques utilisés tout au long de l'approche. La phase 3 est notamment basée sur la maîtrise statistique des procédés (cartes de contrôle et études de capabilité).

Les produits historiques sont concernés par la phase 3 de l'approche. Dans ce cas, l'implémentation de l'approche cycle de vie peut être complexe et demander des efforts et moyens conséquents. Cependant, ces médicaments possèdent généralement un long historique de fabrication ce qui permet, par l'analyse de ces données, d'acquérir rapidement une connaissance du procédé de fabrication. La formalisation des connaissances grâce à l'étude de l'historique du procédé et une réflexion basée sur les risques permettent de construire la stratégie de contrôle du médicament et également d'amorcer le suivi en continu du procédé.

La question de la fiabilité des systèmes informatisés est peu abordée mais est également centrale dans l'approche. Les données récoltées sont nombreuses, une perspective serait d'étudier le

sujet de l'intégrité des données, de l'organisation du système de collecte et d'analyse des données ou encore les risques liés au système informatique.

Il serait également intéressant de pousser la réflexion sur la question de l'automatisation et du machine learning afin d'améliorer la collecte et l'analyse des données.

THÈSE SOUTENUE PAR : ESCOUBES Adrien

TITRE : L'approche cycle de vie de la validation des procédés de fabrication pharmaceutiques. L'implémentation du suivi en continu des procédés à un produit historique.

CONCLUSION : La vision de la validation des procédés est en pleine transition dans l'industrie pharmaceutique. Elle passe d'un événement isolé avant le lancement commercial à une activité continue tout le long du cycle de vie du médicament surveillant en permanence le procédé et permettant d'identifier des possibilités d'amélioration.

Les exigences de la FDA et de l'EMA sont similaires et basées sur les principes issus des lignes directrices ICH Q8, Q9 et Q10. La connaissance du procédé est centrale et doit s'acquérir par une démarche scientifique associée à une maîtrise du risque. L'approche cycle de vie découpe la validation des procédés en trois phases.

La phase 1 de conception du procédé permet d'établir la connaissance du procédé et d'élaborer la stratégie de contrôle. Elle est basée sur les principes du Quality by Design.

La phase 2 de qualification du procédé concerne la qualification des équipements (QI, QO et QP) et la qualification des performances du procédé. Elle permet d'évaluer si le procédé est capable d'être reproductible à une échelle commerciale.

La phase 3 de suivi en continu du procédé implique un suivi permanent lors de la production du produit commercial afin de s'assurer que le procédé délivre constamment un médicament de qualité.

Une connaissance des principes statistiques est centrale étant donné les nombreux outils statistiques utilisés tout au long de l'approche. La phase 3 est notamment basée sur la maîtrise de statistiques des procédés (carte de contrôle et études de capabilité).

Les produits historiques sont concernés par la phase 3 de l'approche. Dans ce cas, l'implémentation de l'approche cycle de vie peut être complexe et demander des efforts et moyens conséquents. Cependant, ces médicaments possèdent généralement un long historique de fabrication ce qui permet, par l'analyse de ces données, d'acquérir rapidement une connaissance du procédé de fabrication. La formalisation des connaissances grâce à l'étude de l'historique du procédé et une réflexion basée sur les risques permettent de construire la stratégie de contrôle du médicament et également d'amorcer le suivi en continu du procédé.

La question de la fiabilité des systèmes informatisés est peu abordée mais est également centrale dans l'approche. Les données récoltées sont nombreuses, une perspective serait d'étudier le sujet de l'intégrité des données, de l'organisation du système de collecte et d'analyse des données ou encore les risques liés au système informatique.

Pour pousser la réflexion il serait également intéressant d'étudier la place du PAT dans l'approche et également l'intégration de l'automatisation et du machines learning et qui peuvent être mise en place afin d'améliorer la collecte et l'analyse des données.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le :

LE DOYEN




Michel SEVE

LE TUTEUR UNIVERSITAIRE :

LE DIRECTEUR DE THESE :

Luc Choisnard



Annexe n°1 :

Détails des calculs des limites de contrôles.

Type de données	Type de carte	Ligne centrale	Limite de contrôle inférieure	Limite de contrôle supérieure
Quantitatives	x	$LC_{\bar{x}} = \bar{\bar{x}} = \frac{\bar{x}}{n}$	$LCL_{\bar{x}} = \bar{\bar{x}} - A_2\bar{R}$	$LCS_{\bar{x}} = \bar{\bar{x}} + A_2\bar{R}$
	W ou R	$LC_R = \bar{R} = \frac{\sum R}{n}$	$LCL_R = D_3\bar{R}$	$LCS_R = D_4\bar{R}$
	s	$LC_s = \bar{s} = \frac{\sum s}{n}$	$LCL_s = B_3\bar{s}$	$LCS_s = B_4\bar{s}$
	I	$LC_I = \bar{x}$	$LCL_I = \bar{x} - 3\frac{\overline{EM}}{d_2}$	$LCS_I = \bar{x} + 3\frac{\overline{EM}}{d_2}$
	EM	$LC_{EM} = \overline{EM} = \frac{\sum EM}{n-1}$	$LCL_{EM} = D_3\overline{EM}$	$LCS_{EM} = D_4\overline{EM}$
Attributs	p	$LC_p = \bar{p} = \frac{\sum np}{\sum n}$	$LCL_p = \bar{p} - 3\sqrt{\frac{(\bar{p}(1-\bar{p}))}{n}}$	$LCS_p = \bar{p} + 3\sqrt{\frac{(\bar{p}(1-\bar{p}))}{n}}$
	np	$LC_{np} = \overline{np} = \frac{\sum np}{k}$	$LCL_{np} = \overline{np} - 3\sqrt{\overline{np}(1-\bar{p})}$	$LCS_{np} = \overline{np} + 3\sqrt{\overline{np}(1-\bar{p})}$
	c	$LC_c = \bar{c} = \frac{\sum c}{k}$	$LCL_c = \bar{c} - 3\sqrt{\bar{c}}$	$LCS_c = \bar{c} + 3\sqrt{\bar{c}}$
	u	$LC_u = \bar{u} = \frac{\sum c}{\sum n}$	$LCL_u = \bar{u} - 3\sqrt{\frac{\bar{u}}{n}}$	$LCS_u = \bar{u} + 3\sqrt{\frac{\bar{u}}{n}}$

Annexe n°2

INTERVIEW DE DAMIEN BONNET

Date : Jeudi 4 novembre 2021

- *Pouvez-vous vous présenter et me décrire l'entreprise dans laquelle vous travaillez ?*

Je suis Damien Bonnet, ingénieur validation et responsable de la vérification continue des procédés à Thermo Fisher Patheon France. Le site est situé à Bourgoin-Jallieu et est spécialisé dans la production et le développement de médicaments de substances hautement actives. Il fabrique principalement des anticancéreux. Je dirais que nous fabriquons à peu près une cinquantaine de produits sur ce site sans compter les dosages (poudre, comprimés pelliculés ou non, gélule et également liquides non stériles). Nous sommes manufacturiers ou sous-traitants de fabrications des développements de médicaments.

- *Quel est le rapport à l'approche cycle de vie des procédés au sein de l'entreprise et comment est-t-elle organisée ?*

Je vais commencer par faire un bref rappel des 3 phases qui sont issues des guidelines de validation FDA et EMA.

La phase 1 est la phase de développement qu'on peut assimiler au QbD, mais chez nous on peut également parler de transfert de technologie. C'est la phase où le process va être *designé*. On va construire une première analyse de risques de notre procédé et faire des plans d'expérience afin de trouver la combinaison de paramètres optimaux pour obtenir le résultat escompté soit la qualité attendue

Ensuite on passe à la phase 2 qui est la phase de validation du procédé. Ici, nous sommes en condition GMP, soit, en conditions commerciales. Historiquement on va suivre 3 lots consécutifs et donc on va appliquer un plan de test qui est un peu plus renforcé qu'en routine un (plan de test de validation).

Si les résultats escomptés sont obtenus on passe en phase de commercialisation, soit, la phase de vérification continue des procédés (phase 3). Où l'on va s'assurer que le statut validé du procédé est maintenu pendant la commercialisation.

Sur notre site, nous possédons une usine de développement qui fait du QbD. Le niveau de QbD dépend du projet, nous effectuons des DOE en fonction (NDLR : DOE = plans d'expérience). Nous appliquons le QbD également pour nos transferts de technologies lorsqu'on doit transférer par exemple un produit du de d'un site Patheon à un autre ou d'un client à un autre.

Ensuite la phase de validation. Donc celle-ci elle est toujours réalisée. Ainsi on ne peut pas mettre sur le marché un produit sans avoir fait la validation de son procédé.

Et pour finir la phase de vérification continue des procédés. Cette phase est nouvelle à l'échelle de l'industrie pharmaceutique. Elle a été implémentée sur notre site depuis 2016 et actuellement on continue à l'utiliser en routine pour suivre nos procédés.

- *Quels sont les bénéfices à pratiquer la validation cycle de vie ?*

Ces 3 phases fonctionnent ensemble contrairement à avant où elles avaient tendance à être séparées. Il faut savoir que chaque acteur de chacune des phases intervient dans toutes les phases. Évidemment à plus ou moins grande échelle en fonction de de l'activité qui est demandée.

En fait, l'intérêt de ce cycle c'est l'acquisition de données les plus pertinentes sur nos procédés que l'on appelle données critiques. Donc on a des données d'entrée donc les attributs matières critiques (CMA) par exemple sur celle de principes actifs comme sa granulométrie On a aussi les CPP, les paramètres process critiques qui sont pendant le process. Nous identifions également des cIPC, des In Process Control critiques. Cela peut être, par exemple, des paramètres de compression comme la dureté d'un comprimé la masse moyenne d'un comprimé qu'on mesure tout au long du « run » de compression. On a aussi des CQA, les attributs produits critiques comme le dosage ou la dissolution.

Le fait de suivre tous ces éléments nous permet d'apporter de la connaissance sur nos process.vu On va les suivre au travers de cartes de contrôle, et grâce à cela on peut anticiper les tendances et donc anticiper les non-conformités.

Cela permet de cumuler de la donnée pour ensuite investiguer plus rapidement. Les données sont déjà disponibles donc lorsqu'on ouvre une déviation on peut facilement aller les chercher, du coup les utiliser pour analyser les impacts.

Cela nous permet aussi de mieux comprendre nos procédés, donc de mieux les maîtriser, de savoir quand est-ce que l'on doit mettre une amélioration en place.

Cela nous permet aussi d'évaluer des gains de qualité et financiers. C'est un sujet sur lequel on travaille actuellement. i

Et aussi ça nous permet de faciliter l'implémentation de nouveaux procédés un peu similaires de nouveau dosage. Vu qu'on travaille avec des clients ça nous permet également de fidéliser aussi le client lui apportant meilleure confiance.

Pour conclure, ça a un gros intérêt de travailler sur ce cycle de vie qui structure la validation du procédé de manière générale et permet de maintenir cette validation tout au long de du cycle de vie du produit.

- *Quels sont les problèmes qui apparaissent ? Qu'est qui freine à la mise en place d'une validation des procédés cycle de vie ?*

C'est un processus très lourd à mettre en place, il y a toute une organisation, une structure. Moi je suis plus sur la structure, on va dire validation et vérification continue des procédés, mais même en développement, le QbD ça prend énormément de temps. Il faut bien sélectionner les bons paramètres, il faut faire des lots de faisabilité. Vu qu'on travaille avec des clients, la question financière est importante. Le développement c'est très cher. Il faut proposer une solution la plus optimale pour être bon du premier coup. Le fameux RFT ou right first time. Donc être bon du premier coup lorsque le procédé passe en validation.

Pour la phase de validation c'est assez historique. On fait les 3 lots, on a des tests qui sont plus ou moins recommandés par la FDA ou l'EMA donc les 2 autorités de santé avec lesquelles on travaille principalement. Ce sont sur ces marchés sur lesquels on est principalement implanté (l'Europe et les US).

Lorsqu'on passe en vérification continue des procédés, on va faire venir beaucoup de services. Il y a des personnes qui récoltent les données donc (les responsables de la donnée), entre autres, ça va être la production et le laboratoire contrôle qualité. Ensuite il y a les personnes qui double vérifie les données donc ça va être l'assurance qualité ou le laboratoire (ça dépend de la donnée). Ensuite, il y a les experts qui vont expliquer les tendances. C'est toute une organisation à mettre en place. L'équipe CPV fait le rapport avec les analyses statistiques. Éventuellement on peut avoir un service statistique que nous on n'a pas sur le site, c'est l'équipe CPV qui gère les

analyses statistiques. Les rapports et analyses statistiques vont cibler quels éléments posent problèmes et quelles sont les actions qui doivent être mises en place pour les corriger. Nous allons proposer des axes d'amélioration, mais attention, si nous en proposons 50 on ne va pas pouvoir tous les appliquer. Il va falloir prioriser ces actions.

Ce rapport est transmis à l'équipe d'amélioration continue qui va sélectionner et prioriser les actions qui apportent le plus de gains. Et bien entendu quand tu mets en place une action il ne faut pas oublier de vérifier son efficacité. Il faut continuer le suivi des actions et continuer les analyses statistiques. Toute organisation demande énormément de ressources aussi bien matérielles que humaines.

J'ai cité un peu tous les services qui nous accompagnent dans cette activité. Mais il y a aussi les services supports d'activités que sont par exemple les finances et les business managers. Il faut gérer la sortie des documents et respecter les deadlines. Les finances vont évaluer les gains financiers et qualité que les améliorations ont pu apporter.

De manière générale, la mise en place de la vérification continue des procédés est longue à mettre en place. Pour nous ça nous a pris de 2016, le moment où on a commencé à vraiment travailler dessus, jusqu'à aujourd'hui 2021. Actuellement, on continue encore à implémenter des produits. Cette activité ne s'arrête jamais. Plus on a de produits, plus la charge de travail augmente. Ce n'est pas comme la phase 2 de validation ou la phase 1 de développement qui sont des « *One shot* », où lorsque tu effectues ces activités après c'est « terminé » et tu passes à la suivante. Le CPV continue jusqu'à ce qu'on arrête la production du produit.

Le plus compliqué c'est la collecte de données parce que sans données tu ne peux rien faire. La collecte de données chez nous est manuelle, on n'a pas de systèmes de collecte de données automatique. Donc ça veut dire qu'il faut préparer des outils qui sont adaptés et il faut former les gens et c'est une grosse partie qui était très difficile à mettre en place. Pour nous, cela été plusieurs réunions qui ont commencé en 2016. Actuellement, on commence enfin à avoir vraiment les bénéfices de la CPV et des outils qu'on a mis en place. Il y a toute une culture à inculquer au sein de l'entreprise aux acteurs du processus.

- *Avez-vous eu des retours sur les positions actuelles des organismes réglementaires ? (FDA et EMA) ? Qu'elles-sont leurs attentes ?*

Les attentes sont plutôt concises en fait. Dans les guides (les 2 documents de la FDA et de l'EMA) c'est un tout petit paragraphe qui apparaît dans le cycle de vie du médicament. Il n'y a pas vraiment de bonne ou mauvaise façon de faire. Le plus important c'est de s'assurer que nos procédés sont suivis, de mettre les outils pour vérifier que les paramètres et attributs critiques sont suivis en continu. Cela passe par l'utilisation des cartes de contrôle, des systèmes de collecte automatique de données et de de création de graphique automatique. C'est aussi s'assurer que la donnée respecte le « *data integrity* », donc l'intégrité de la donnée. C'est-à-dire qu'elle soit double checker afin d'assurer qu'elle soit correcte avant l'analyse. Pour conclure, il faut s'assurer que notre procédé ne dérive pas et qu'on mette en place des actions pour le suivre et pour agir sur ces dérives.

On n'a pas encore été inspecté par les autorités. Cependant, pour cette activité nous avons été audités par 3 clients qui sont assez importants pour le site. Nous avons eu 0 observation et surtout, notre système de CPV a fait partie des points forts pour l'un de nos clients. Nous avons donc eu de très bons retours par rapport à notre approche CPV.

Notre approche CPV, je peux en parler très rapidement. Elle est basée sur 3 documents. Dans un premier temps, on a une analyse de risques CPV. Nous avons harmonisé la stratégie, c'est-à-dire, nous avons déjà prédéfini les éléments qu'on allait suivre par type de procédé. Nous procédons comme cela car comme je l'ai dit on n'a pas de système de collecte de données automatique donc on ne peut pas vraiment faire du "à la carte". Surtout on a énormément de produits, pour l'instant on en a 32 qui sont implémentés dans notre programme ce qui est déjà énorme parmi tout ce que je t'ai dit dès le départ (les gélules, les comprimés pelliculés ou non et les liquides).

Donc on a un système de collecte manuel de données, ce sont les personnes qui collectent les données. On ne peut pas leur demander de collecter des valeurs individuelles par dossier de lot puisque ça prendrait trop de temps. Donc en fait on a vraiment optimisé notre approche de CPV en fonction de la charge des personnes, mais aussi en fonction des ressources matérielles et nous sommes conforme par rapport aux attentes de la FDA. Actuellement on est capable de voir des hors tendances, on est capable d'investiguer, on est capable de faire un compte rendu. Là-dessus voilà il n'y a pas de gap. Cependant, évidemment ce système doit être amélioré par l'acquisition d'un système de données automatique.

Pour l'instant nous n'avons pas eu de retour mais nous n'avons pas été inspecté par la FDA encore sur ce sujet, mais ça ne saurait tarder puisque nous avons eu des échos donc d'autres sites de Patheon Thermo Fisher qui ont subi des inspections sur le sujet. C'est un sujet qui est de plus en plus inspecté. On le voit notamment pour le retour de nos clients. Il y a 1 an et demi il y avait une quasi-incompréhension de la CPV. Ils ne savaient pas ce que c'était, ils ne savaient pas à quoi ça servait. Je dirais que depuis mi 2020 les clients viennent vers nous pour nous demander si on a une procédure de CPV, est ce qu'on le gère sur le site etc... Donc c'est un sujet qui est de plus en plus en vogue dans l'industrie pharmaceutique bien que la CPV provient à la base vient des semi-conducteurs et de l'automobile. C'est un sujet qui est très ancien dans ces secteurs. Les outils de maîtrise statistique des procédés ont été théorisés dans les années 1920. Mais dans l'industrie pharmaceutique leur utilisation est assez récente. Je vais juste rappeler les dates des textes : pour la FDA c'est 2011 et l'EMA c'est 2016.

En revanche, récemment on a une inspection ANSM (autorité compétente française), il n'y a eu aucune question sur le CPV. De mon point de vue, les 2 grosses entités qui pourraient inspecter sur la CPV c'est la FDA et l'EMA.

- *Avez-vous une connaissance de la situation d'autres entreprises concernant l'implémentation de la CPV ?*

J'ai encore mieux, récemment, le 6 et 7 octobre, avec donc ma collègue on a participé à un événement A3P. C'est une association française qui existe aussi à l'étranger. C'est un regroupement d'industriels pharmaceutiques. Ils rédigent des articles et des guides. Le guide CPV va sortir avant cette fin d'année 2021. Il y a plusieurs Big Pharma comme Lilly, Sanofi etc... L'avantage c'est qu'ils partagent tous leurs pratiques et sortent un guide en fonction. Nous avons participé en tant qu'auditeurs. Nous avons partagé notre façon de faire et cela semblait conforme avec ce qui était fait. En tout cas on s'est confortés de toutes les présentations qui ont été faites sur le CPV.

Il y avait un questionnaire à remplir au départ pour situer les entreprises par rapport à cette activité. Parmi une vingtaine d'entreprises, il y en avait quand même 25% qui n'avaient pas démarré de CPV (pas de programme). Il y en avait 36% en cours et il y en avait à peu près 23% ils avaient tous leurs produits dans le CVP. Alors nous c'est difficile d'avoir tous les produits d'un coup puisqu'on en a beaucoup. Il y avait majoritairement d'entreprises, entre un et 5

produits et donc l'implémentation était beaucoup plus facile. Il y avait des industries pharmaceutiques dans le stériles, des biotechnologies et comme nous des formes solides.

- *Peut-on arrêter la revalidation périodique avec un processus de CPV en place ?*

Alors oui et, justement, c'est une question qui a été posée lors de de l'événement A3P. La revalidation périodique normale est réalisée en moyenne tous les 5 ans. Elle consiste à relancer des lots de validations et de réappliquer le protocole et de vérifier que ces lots sont conformes. L'avantage de la CPV, c'est que vu qu'on fait une un contrôle continu, toutes les données des lots commerciaux qui sont pertinentes sont collectées et analysées. D'un rapport à un autre, il y aura tout l'historique des lots qu'on a produits. Donc tous les éléments critiques seront suivis (ex. le dosage, la dissolution, les masses etc...).

On a donc un suivi des tendances dans des cartes de contrôle, ce qui est un peu plus restrictif que dans la validation. Parce que dans la validation, principalement, on regarde les limites de spécification qui sont théoriquement calculées à 6 Sigma. Alors que les limites de contrôle sur lesquels on travaille en CPV c'est du 3 Sigma. Donc oui on peut éviter de faire de la revalidation périodique en mettant en place la CPV.

- *Est-ce que vous avez des produits historiques (legacy product) ? Si oui, comment avez-vous organisé l'implémentation de la CPV à ces produits ?*

Alors oui, on a des produits qui datent de 10, 15 ans. Ils ont été implémentés, nous les avons priorisés pour les implémenter. En effet, qu'on ait des produits anciens ou nouveaux, il faut les implémenter dans un programme CPV.

La première difficulté c'est en fonction de l'âge du produit parfois il n'y a pas d'analyse de risque et il y a peu de données finalement sur le produit. Dans ces cas-là nous avons dû en créer une nouvelle. On a récupéré les lots dernièrement produits dont on avait besoin pour faire une analyse statistique, et à partir de cela, on a défini les éléments critiques qu'on devait suivre. Parfois, c'est le client qui nous donne directement l'analyse de risque. Donc ça c'est vraiment sur les premières implémentations.

Sur les dernières implémentations, on a appliqué notre standard. C'est-à-dire l'harmonisation en fonction du type de process. On a mis en place l'étape de collecte de données et du coup ils vivent actuellement, on récupère les données. Par exemple, on a fait un rapport CPV récemment

sur un produit qui est très peu produit, mais depuis longtemps. On a produit une trentaine de lots sur 4 ans et là on voit on voit très bien les tendances qui sont super stables et celles qui sont qui commencent à dériver où il faut trouver des solutions.

Donc oui c'est très important même pour les anciens produits de suivre le comportement de leurs process. Sachant que le process est ancien, il a été validé il y a peut-être 15 ans, c'est d'autant plus intéressant et important de les suivre maintenant.

- *Quelles sont les perspectives de la CPV ?*

Il y a certains produits où l'on doit revoir les limites de spécification. Alors c'est un sujet important et complexe à mettre en place, parce que quand on change une limite de spécification ça touche le réglementaire. Du coup le client doit faire une variation. Heureusement, et d'ailleurs ça sort aussi de l'A3P, il y a une nouvelle ICH qui va sortir : l'ICH Q12. C'est un texte réglementaire dont la première version est sortie l'année dernière en mars (2020). L'objectif de ce texte est d'apporter une flexibilité réglementaire.

L'ICH Q12 permettrait, via une approche d'analyse de risque, de sélectionner avec le plus de pertinence les éléments qu'on doit déposer. L'avantage de de cet outil, c'est qu'à partir du CPV on pourrait inclure des éléments importants dans le dossier réglementaire où enlever ceux qui sont jugés inutiles. Donc cela apporterait plus de flexibilité et ce qui permettrait donc de faciliter les variations de dossier. Actuellement les variations de dossier peuvent durer une année juste pour enlever ou changer une spécification sur un IPC par exemple.

Annexe n°3 :

Détails de l'enquête du BioPhorum.

Level	Word Model
0	Non-existent Complete lack of any recognisable CPV business processes. The enterprise has not even recognized that there is an issue to be addressed.
1	Initial/ad hoc There is evidence that the enterprise has recognized that the issues exist and need to be addressed. There are, however, no standardized processes; instead, there are ad hoc approaches that tend to be applied on an individual or case-by-case basis. The overall approach to management is disorganized.
2	Repeatable but intuitive Processes have developed to the stage where similar procedures are followed by different people undertaking the same task. There is no formal training or communication of standard procedures, and responsibility is left to the individual. There is a high degree of reliance on the knowledge of individuals and, therefore, errors are likely.
3	Defined process Procedures have been standardized and documented and communicated through training. It is mandated that these processes should be followed; however, it is unlikely that all deviations will be detected. The procedures themselves are not sophisticated but are the formalization of existing practices.
4	Managed and measurable Management monitors and measures compliance with procedures and takes action where processes appear not to be working effectively. Processes are under constant improvement and provide good practice.
5	Optimized Processes have been refined to a level of good practice, based on the results of continuous improvement and maturity modelling with other enterprises.

Level	Word Model
0	Non-existent There are no IT systems supporting CPV data collection and analysis
1	Initial/ad hoc Data related to some CQAs and CPPs are attainable from different IT systems and these are extracted and reported manually. There are limited procedures guiding this work. Management of the IT systems is disconnected, with no single organization owning the analytical software. Analytical work is undertaken on bespoke, unvalidated applications.
2	Repeatable but Intuitive Data for all CQAs and CPPs are available from IT systems and some data is extracted and reported automatically. IT management processes have developed to the stage where similar procedures are followed by different people undertaking the same task. There is no formal training or communication of standard procedures for data analysts and responsibility is left to the individual using bespoke applications. There is a high degree of reliance on the knowledge of individuals and, therefore, errors are likely.
3	Defined process All CQA and CPP data can be extracted automatically, but reporting is still manual via skilled analysts. The number of bespoke unmanaged systems has been reduced by efforts to drive standardization and consistency. Analytical and IT management procedures have been standardized and documented and communicated through training. It is mandated that these processes should be followed by a recognized owning function; however, it is unlikely that deviations will be detected. The procedures themselves are not sophisticated but are the formalization of existing practices.
4	Managed and measurable Additional data is available automatically, beyond CQAs and CPPs, enabling more sophisticated, timely investigations and corrective actions. Management monitors and measures compliance with analytical and IT management procedures and takes action where processes appear not to be working effectively. Processes are under constant improvement and provide good practice. Automation and tools are used in a limited or fragmented way.
5	Optimized Correlation between data has been understood and MVA approaches mean automatic alerts capture all potential excursions before they have an adverse impact on the process. Analytical and IT management processes have been refined to a level of good practice, based on the results of continuous improvement and maturity modelling with other enterprises. There is one standard, validated platform for CPV in which IT is used in an integrated way to fully automate the workflow.

Level	Word Model
0	Non-existent No products have a CPV plan, site and global policies and procedures simply do not exist.
1	Defined scope One product has been selected as a pilot for the development of a CPV plan. The process scope has been defined (Development, DS Manufacture, Fill Finish). The data scope has been defined (CQAs, CPPs, other parameters, complaints). The scope of analytical techniques has been defined (SPC, PpK, rules for alerts). The scope of reports has been defined (e.g. quarterly CPV reports, monthly reviews, weekly reviews).
2	Pilot complete, rollout started The CPV Plan for the first product has been delivered and is operational, fully integrated with other elements of the quality system. This is being used as the basis for the development of CPV plans for several other different products, which may be on different sites. Expectations of development are understood in terms of providing the foundations for CPV plans for new products. 25% portfolio completion.
3	Roll-out progressing towards 50% CPV plans exist and are operational for multiple products on more than one site. Site master plans take account of CPV and global policies and procedures are under development. The organization is able to generate a CPV plan for new products. 50% portfolio completion.
4	Roll-out achieved for most products The majority of products have a CPV Plan. All sites have master plans accounting for CPV. Global policies and procedures exist. 75% portfolio completion.
5	All products have a CPV Plan Continuous improvement has led to optimization in product CPV plans, site and global policies and procedures are in place, and the organization manages the CPV process in a highly efficient way. 100% portfolio completion.

Level	Word Model
0	Non-existent The business benefits of CPV are simply not known.
1	Benefit targets identified to align with business objectives Benefits are known to include (t,\$,Q), typically: <ul style="list-style-type: none"> • compliance and observations from inspections; • number of out of specification events; • number of lost batches; • improved schedule adherence; • reduced operating costs; But are not given an expected value to deliver.
2	Benefits quantified The potential size of the benefits is known and the program will be measured against them.
3	Benefits measurable Means of measuring the benefits is known and measurements are being delivered and assessed.
4	Benefits accruing The program is demonstrating deliverable benefits.
5	Benefits accrued All anticipated benefits have been demonstrably delivered and the level of performance is sustainable.

Level	Word Model
0	Non-existent No distinct roles and responsibilities have been defined.
1	Initial/ad hoc Individuals are taking responsibility for making core processes work, but roles and responsibilities are not written down and communicated widely.
2	Repeatable but intuitive All key processes including governance, process improvement and change control have been identified and local ownership has been established.
3	Defined process The organization has recognized the need for global standards and these are under development.
4	Managed and measurable Global and local processes and procedures, roles and responsibilities are clear for all key processes..
5	Optimized Processes have been refined to a level of good practice, based on the results of continuous improvement and maturity modelling with other enterprises. Process ownership at the global and local levels is clear and succession management is proven to work, showing the system is sustainable.

Bibliographie

1. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH Q8 (R2) Pharmaceutical Development. 2009.
2. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH Q9 Quality Risk Management. 2006.
3. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH Q10 Pharmaceutical Quality System. 2009.
4. Le Robert. Valide [Internet]. Le Robert Dico en ligne. 2021. Disponible sur: <https://dictionnaire.lerobert.com/definition/valide>
5. International Organization for Standardization. ISO 9001:2015 – Systèmes de management de la qualité – Exigences. 2015.
6. International Organization for Standardization. ISO 9000:2015 – Systèmes de management de la qualité – Principes essentiels et vocabulaire. 2015.
7. Annex 2: WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles¹. WHO Technical Report Series No. 986; 2014.
8. Chaloner-Larsson, Gillian, Anderson, Roger, Egan, Anik, Da Fonseca Costa Filho, Manoel Antonio, Gomez Herrera, Jorge F. et al. Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF). 1997.
9. Food and Drug Administration. 21 CFR Part 211. Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals.
10. Biometrix Corporatio. Validation History (with some current issues) [Internet]. [cité 14 sept 2021]. Disponible sur: <https://fr.scribd.com/doc/3437628/History-of-Validation>
11. Gorsky I. Introduction. In: Principles of Parenteral Solution Validation [Internet]. Elsevier; 2020 [cité 5 août 2021]. p. 1-7. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128094129000186>
12. Garvey W. Contaminated LVPs and the Origins of Validation [Internet]. PharmTech.com. 2007. Disponible sur: <https://www.pharmtech.com/view/contaminated-lvps-and-origins-validation>
13. Food and Drug Administration. Guideline on General Principles of Process Validation. 1987.
14. MURARO M. LA DEMARCHE QUALITY BY DESIGN [Internet] [Thèse d'exercice pharmaceutique]. [Toulouse]: Université Toulouse II Paul Sabatier; 2017. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/2076/1/2017TOU32088.pdf>

15. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH M4 Common technical document (CTD) for the registration of pharmaceuticals for human use. 2016.
16. POURCHAYRE J. LE PAT (Process Analytical Technology) ET SES PERSPECTIVES D'APPLICATION EN COMPRESSION A L'ECHELLE INDUSTRIELLE [Internet]. Université de Picardie Jules Verne; 2016. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01715842/document>
17. Food and Drug Administration. Guidance for Industry PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance. 2004.
18. Commission européenne. EU GMP - Annex 15: Qualification and Validation - Eudralex vol. 4. 2015.
19. Food and Drug Administration. Guidance for Industry - Process Validation: General Principles and Practices. 2011.
20. Gorsky I. Process Validation Stage 1: Parenteral Process Design. In: Principles of Parenteral Solution Validation [Internet]. Elsevier; 2020 [cité 5 août 2021]. p. 137-75. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978012809412900006X>
21. Commission européenne. EU GMP - Annex 11: Systèmes informatisés - Eudralex vol. 4. 2013.
22. Baseman HS, Gorsky I. Process Validation Stage 2: Parenteral Process Performance Qualification. In: Principles of Parenteral Solution Validation [Internet]. Elsevier; 2020 [cité 5 août 2021]. p. 177-207. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128094129000071>
23. Gorsky I. Process Validation Stage 3: Continued Process Verification. In: Principles of Parenteral Solution Validation [Internet]. Elsevier; 2020 [cité 5 août 2021]. p. 209-32. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128094129000083>
24. Boyer M, Gampfer J, Zamamiri A, Payne R. A Roadmap for the Implementation of Continued Process Verification. PDA J Pharm Sci Technol. 1 mai 2016;70(3):282-92.
25. Doremus M, Ball C, Gampfer J, Grunkemeier J, Roche M, Leanan L, et al. Continued Process Verification: An Industry Position Paper with Example Plan ©. Biophorum Operations Group. 2014;
26. EMA. NOTE FOR GUIDANCE ON PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT (EMA/CHMP/167068/2004) - ICH Topic Q 8 (R2) - Pharmaceutical Development. 2009.
27. Schuhler E, Moreau M, Héron V. Stratégie de validation des procédés et mise en application de l'Annexe 15 des BPF et des guidances FDA. Vérification continue des procédés (CPV). [Internet]. A3P. 2019 [cité 8 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.a3p.org/strategie-de-validation-des-procedes-et-mise-en-application-de-lannexe-15-des-bpf-et-des-guidances-fda-verification-continue-des-procedes-cpv/>

28. J. Gampfer, Baxalta, Vienna Austria. Principal approach to CPV : Integration with Quality Systems & Operating Mechanisms.
29. Linda Bech Pihl,. Continued Process Verification in ALK A/S. How to handle part 3 of the validation life cycle?
30. GMcGlenn. Poster - Control Charts for Nelson Rules [Internet]. 2008 [cité 15 sept 2021]. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Poster_-_Control_Charts_for_Nelson_Rules.svg
31. Syama Adhibhatta Mark DiMartino Richard Falcon Eric Haman Kevin Legg Robin Payne Kevin R. Pipkins Abdelqader Zamamiri. Continued Process Verification (CPV) Signal Responses in Biopharma [Internet]. ISPE. 2017. Disponible sur: <https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/january-february-2017/continued-process-verification-cpv-signal>
32. Eames R, Cox C, Dimitri R, Gadea-Lopez G, Hackel P, Kane S, et al. Continued Process Verification and the validation of informatics systems. Biophorum Operations Group. nov 2018;
33. Chapman J. GMP Compliance for Legacy Products: How to Find and Avoid Potential Quality Issues [Internet]. REDICA Systems. 2020. Disponible sur: <https://redica.com/pharma-medical-devices-gmp-compliance-for-legacy-products-how-to-find-and-avoid-potential-quality-issues/>
34. Wong P, Walker A, Boyer M, Parag S, Grassi R, O'Neill J, et al. Continued Process Verification of legacy products in the biopharmaceutical industry. Biophorum Operations Group. nov 2017;
35. Elissondo B. Une application aux produits génériques [Internet]. Industrie Pharma. 2013. Disponible sur: <https://www.industriepharma.fr/une-application-aux-produits-generiques,48038>
36. Tébar A. Recomanacions per a l'aplicació de sistemes de gestió de la qualitat pel disseny (QbD) en la fabricació industrial de medicaments comercialitzats. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. 2014;
37. Mitchell M. A COMPARATIVE FRAMEWORK BETWEEN NEW PRODUCT & LEGACY PRODUCT PROCESS VALIDATION. Pharmatech associates;

*Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes*



Serment de Galien



« En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) 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.

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

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

Adrien ESCOUBÈS

L'APPROCHE CYCLE DE VIE DE LA VALIDATION DES PROCÉDÉS DE
FABRICATION PHARMACEUTIQUES. L'IMPLÉMENTATION DU SUIVI EN
CONTINU DES PROCÉDÉS À UN PRODUIT HISTORIQUE

RÉSUMÉ : La validation des procédés de fabrication au sein de l'industrie pharmaceutique est actuellement en pleine transition.

Traditionnellement la validation des procédés concerne l'étape sur trois lots précédant la mise sur le marché dans le but d'attester la robustesse du procédé à produire un médicament répondant aux exigences de qualité attendues.

En 2011, la Food and Drug Administration publie la ligne directrice « Process Validation: General Principles and Practices » qui vient redéfinir la validation des procédés et introduit l'approche cycle de vie. La validation des procédés devient un processus continu découpé en trois phases : la conception du procédé, la qualification du procédé et enfin le suivi en continu du procédé.

La ligne directrice américaine se base sur les lignes directrices ICH Q8, Q9 et Q10. Elle reprend notamment la méthodologie systémique et scientifique du Quality by Design de l'ICH Q8, la maîtrise des risques de l'ICH Q9 et la vision cycle de vie de la qualité de l'ICH Q10.

Cette thèse se concentre particulièrement sur la troisième phase de l'approche cycle de vie, le suivi en continu des procédés et aborde le cas des médicaments historiques ou « legacy products ».

En effet, les instances réglementaires américaines et européennes stipulent que désormais les procédés de fabrication pharmaceutiques doivent être surveillés en continu lors de la phase de commercialisation du médicament. Cela concerne tous les médicaments, même ceux présents sur le marché depuis de nombreuses années. Les pratiques et la réglementation ayant évolué, un enjeu majeur est d'arriver à implémenter les nouveaux concepts apportés par l'approche cycle de vie à ces produits.

MOTS CLÉS : Validation des procédés ; Approche cycle de vie ; Suivi en continu des procédés ; Produits historiques.

SPÉCIALITÉ : Industrie