



HAL
open science

Déploiement de la démarche de vérification continue des procédés au sein d'un sous-traitant pharmaceutique de médicaments ophtalmiques

Noam Mogalia

► To cite this version:

Noam Mogalia. Déploiement de la démarche de vérification continue des procédés au sein d'un sous-traitant pharmaceutique de médicaments ophtalmiques. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04345281

HAL Id: dumas-04345281

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04345281>

Submitted on 14 Dec 2023

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 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 : 2023

**DÉPLOIEMENT DE LA DÉMARCHE DE VÉRIFICATION CONTINUE
DES PROCÉDÉS AU SEIN D'UN SOUS-TRAITANT
PHARMACEUTIQUE DE MÉDICAMENTS OPHTALMIQUES**

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

SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Le 11/12/2023

Par M. Noam MOGALIA

[Données à caractère personnel]

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Présidente du jury :

Mme le Pr Corinne RAVELET

Membres :

M. le Dr Luc CHOISNARD (tuteur universitaire)

Mme le Dr Anne-Laure GIGNOUX (directrice de thèse)

M. le Dr Thomas SEIGNEUR

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.

Liste des enseignants de l'UFR de Pharmacie de Grenoble



ENSEIGNANTS - CHERCHEURS Année 2023 / 2024

Doyen de la Faculté - Pr Michel SÈVE
 Vice-Doyen Pédagogie - Dr Pierre CAVAILLÈS
 Vice-Doyen Recherche – Pr Walid RACHIDI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU-PH	ALLENET	BENOÎT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	Oui
AHU	AMEN	AXELLE		
Professeur Emérite	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	
MCF	BATANDIER	CÉCILE	GIN-U1216 INSERM	
PU-PH	BEDOUCHE	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	Oui
MAST	BELLET	BÉATRICE	-	
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS	
PU	BOUMENDJEL	AHCÈNE	LRB -INSERM U 1039	Oui
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA	Oui
MCF	BRIANÇON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	Oui
PU-PH	BUSSER	BENOÎT	IAB-UMR 5309 CNRS- INSERM U1209	Oui
Professeur Emérite	CALOP	JEAN		
MCF	CAVAILLÈS	PIERRE	IAB-UMR 5309 CNRS- INSERM U1209	
MCU-PH	CHANOINE	SÉBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309	
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS	
MAST	COMBE	JÉRÔME	-	
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-	
Professeur Emérite	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF Emérite	DELÉTRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON	
PR	DEMEILLIERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
ATER	DETRAIT	MAXIMIN		
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408	Oui
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui

Mise à jour le 07/09/2023 Sana HACHANI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
CDD	DURVILLE	SABINE		
PU-PH	FAURE	PATRICE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PRCE	FITE	ANDRÉE	-	
MCU-PH	GARNAUD	CÉCILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-	
PU-PH	GERMI	RAPHAËLE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	GÈZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF Émérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	GONINDARD	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553	Oui
MCF	GRENIE	MATTHIAS	LECA – UMR CNRS 5553	
Professeure Emérite	GRILLOT	RENÉE	-	
MCF	GUIEU	VALÉRIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCU-PH	HENNEBIQUE	AURÉLIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055	Oui
AHU	IHL	CORDELIA		
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR 51042	
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PHU	LEENHARDT	JULIEN	INSERM – U1039	
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	Oui
AHU	LEO	CAROLINE		
MAST	LOGEROT	SOPHIE		
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-	
MCU-PH	MINOVÉS	MÉLANIE	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	Oui
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	PERRIER	QUENTIN		
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
ATER	PEYRONNEL	CÉLIAN		
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	SÈVE	MICHEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	SPANNO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
AHU	TRUFFOT	AURÉLIE		
MCF	VANHAVERBEKE	CÉCILE	DPM – UMR 5063 CNRS	
AHU	VITALE	ELISA		
MCF	WARTHER	DAVID	DPM – UMR 5063 CNRS	
Professeur Emérite	WOUESSIDJEW	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS	

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

Je tiens à remercier Mme le Pr Corinne RAVELET (PU), qui m'a accompagné lors de ma 6^e année de pharmacie et qui me fait l'honneur de présider ma thèse d'exercice.

Je remercie M. le Dr Luc CHOISNARD (MCF), pour m'avoir apporté son aide tout au long de la rédaction de la thèse, et pour avoir développé mon appétence pour l'excellence opérationnelle et les outils statistiques.

Je remercie également Mme le Dr Anne-Laure GIGNOUX (Pharmacien), qui m'a accompagné et m'a conseillé dans ma première véritable expérience professionnelle dans le domaine de l'industrie pharmaceutique, ainsi que dans la thèse en tant que directrice de thèse.

J'adresse mes remerciements à M. le Dr Thomas SEIGNEUR (Pharmacien) pour ces conseils avisés, sa vision de la qualité que je partage et pour me faire part de sa présence dans le jury de thèse.

Je remercie tout particulièrement Blandine, qui m'a aidé dans ce long périple en m'apportant un soutien qui m'était nécessaire afin d'accomplir ma thèse.

Enfin je remercie tous mes proches pour leurs soutiens et leurs encouragements.

Sommaire

1. Introduction.....	10
2. La Vérification Continue des Procédés.....	11
3. Les référentiels.....	13
3.1. Le référentiel Européen	13
3.2. Le référentiel américain.....	14
4. Excelvision FAREVA, sous-traitant pharmaceutique	16
4.1. Présentation de l'entreprise.....	16
4.2. Organisation et contexte	16
4.3. Les procédés de fabrication	18
5. La stratégie.....	20
5.1. Stratégie générale.....	21
5.2. Étapes de la démarche CPV.....	21
5.3. Phase 3a	21
5.4. L'objectif et le périmètre	21
5.5. Les documents de références	21
5.6. Les éléments à suivre en CPV	22
5.7. L'analyse des données	24
5.8. Stabilité.....	24
5.9. Capabilité.....	26
5.10. Le suivi en phase 3a.....	27
5.11. Les prérequis au passage à la phase 3b.....	28
5.12. Rapport 3a.....	29
5.13. Les données collectées.....	29
5.14. L'analyse des données	29
5.15. Le maintien de l'état validé	32

5.16. Phase 3b.....	32
5.17. Rapport 3b	36
6. Difficultés et axes d'amélioration.....	38
6.1. Difficultés	38
6.2. Axes d'amélioration	39
7. CONCLUSION.....	41
8. Bibliographie.....	43

Liste des figures

Figure 1 Schéma du cycle de vie du médicament	14
Figure 2 Organigramme d'Excelvision FAREVA	17
Figure 3 Exemple de conditionnement primaire Blow Fill Seal (a), conventionnel (b) et tube stérile (c).....	19
Figure 4 Flowchart du processus de la CPV (phase 3)	20
Figure 5 Arbre décisionnel permettant de sélectionner les éléments à suivre en CPV	23
Figure 6 Exemple de carte de contrôle	25
Figure 7 Illustration des règles de Nelson : règle n°1 (a), règle n°2 (b), règle n°3 (c).....	26
Figure 8 Illustration de la capacité: indice de Ppk faible (a), indice de Ppk élevé (b)	27
Figure 9 Illustration de décalage de la distribution par rapport à la distribution normale (Rodolfo Hermans (Godot) at en.wikipedia., CC BY-SA 3.0).....	30
Figure 10 Illustration de différentes formes de pic de distribution (Original: MarkSweepVector: Andel, Public domain, via Wikimedia Commons)	31

Liste des tables

Tableau 1 Définition des états de contrôles en fonction de la stabilité et de la capacité	28
Tableau 2 Risques et leurs facteurs présents dans l'analyse de risque.....	34
Tableau 3 Coefficients pondérateurs des facteurs de risques.....	35

Liste des abréviations et acronymes

AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
APR	: Annual Product Review
BPF	: Bonnes Pratiques de Fabrication
CMA	: Critical Material Attribute
CPP	: Critical Process Parameter
CPV	: Continued Process Verification
EMA	: European Medicines Agency
FDA	: Food and Drug Administration
IPC	: In Process Control
ISO	: International Organization for Standardization
LCL	: Lower Control Limit
LSL	: Lower Specification Limit
OOS	: Out Of Specification
RQP	: Revue Qualité Produit
RRF	: Risk Ranking and Filtering
UCL	: Upper Control Limit
USL	: Upper Specification Limit

1. Introduction

La notion de maîtrise des procédés de fabrication est apparue dans les années 1980 au sein de Motorola et General Electric, pionniers de la méthode Six Sigma. Cette méthode a été conçue pour améliorer la qualité des produits en réduisant les défauts de fabrication. Ce terme provenant de la notation σ de la dispersion ou écart type, fait référence à un objectif de 3,4 défauts par million d'opportunités¹. Dans la continuité de la recherche de la maîtrise de la qualité, l'objectif ici est de suivre en continu les données critiques relatives à la qualité d'un médicament. Cette qualité est garantie lorsque les propriétés du médicament respectent des intervalles définis lors de son développement. Chacun de ces intervalles correspond donc à une spécification à respecter. Une propriété du médicament en dehors de ces spécifications devient une non-conformité remettant en cause la qualité du produit. Un suivi en continu dans un intervalle plus restrictif que les spécifications, permet donc de détecter toute variation considérée comme inhabituelle, de la traiter et ainsi d'anticiper toute dérive pouvant mener à la non-conformité du produit. La maîtrise est d'ailleurs souvent associée à la performance, en agissant aussi bien sur la qualité que sur les aspects financiers d'un tel contrôle, en permettant d'agir pour réduire le coût de la non-qualité.

Face au succès rencontré par la méthode Six Sigma dans les industries pionnières, cela n'a pas été surprenant de retrouver cette approche dans l'industrie pharmaceutique, en raison de la nécessité d'assurer la sécurité des patients à travers la qualité du médicament. C'est ainsi que la Food and Drug Administration (2011) et l'European Medicines Agency (2016) mentionnèrent pour la première fois la notion de Vérification Continue des Procédés, soit l'obligation de démontrer scientifiquement que les procédés pharmaceutiques validés sont maîtrisés de manière continue.

Cette thèse a donc pour objet d'explorer la mise en place de la stratégie de CPV au sein d'un sous-traitant pharmaceutique. Dans un premier temps, la notion de Vérification Continue des Procédés sera abordée et le cadre réglementaire sera décrit, suivi de la description de l'environnement professionnel que constitue la société Excelvision FAREVA. Puis l'ensemble de la stratégie sera décrit et discuté. Enfin un bilan des difficultés et des axes d'amélioration sera proposé.

2. La Vérification Continue des Procédés

L'industrie pharmaceutique joue un rôle fondamental dans le système de santé, fournissant les médicaments essentiels à de nombreux patients. Pour garantir la sécurité, la qualité et l'efficacité de ces médicaments, l'industrie pharmaceutique repose sur des normes strictes et des processus rigoureux de fabrication. Ainsi, de nouvelles approches sont nécessaires pour s'assurer que ces normes sont constamment atteintes et maintenues. C'est là qu'intervient la Vérification Continue des Procédés. La Vérification Continue des Procédés, plus communément appelée CPV (Continued Process Verification), joue un rôle essentiel dans l'industrie pharmaceutique en assurant l'état de contrôle des procédés destinés à la production et à l'analyse des médicaments que nous consommons.

En s'appuyant sur des outils statistiques, la CPV garantit la qualité, la sécurité et la reproductibilité des médicaments tout en favorisant l'optimisation des processus de fabrication. En adoptant cette approche proactive, les fabricants pharmaceutiques peuvent continuer à fournir des médicaments de qualité.

Dans la pratique, la CPV s'appuie sur l'utilisation d'outils statistiques de suivi et de transformation de données brutes, tels que les cartes de contrôle, l'analyse de capacité/performance des procédés et les méthodes d'analyse approfondie (régression, tests d'hypothèse...). L'objectif de ces outils est d'évaluer le comportement d'un procédé et sa capacité à fournir des médicaments de qualité.

Les outils de suivi permettent de détecter rapidement les anomalies et les variations inattendues dans les processus de fabrication. En identifiant ces écarts dès leur apparition, les fabricants pharmaceutiques sont ainsi capables d'anticiper les non-conformités en prenant des mesures correctives immédiates, puis en les pérennisant.

Un avantage majeur de la CPV dans l'industrie pharmaceutique est sa capacité à assurer la reproductibilité et la cohérence des processus de fabrication. En surveillant de manière continue les paramètres clés ou critiques tels que la température, la pression, le pH et la concentration en principe actif, il est possible de maintenir une qualité constante tout au long de la production. Cela réduit considérablement le risque de variations inattendues qui pourraient compromettre l'efficacité et la sécurité des médicaments.

De plus, la CPV permet aux fabricants pharmaceutiques d'optimiser leurs processus de fabrication. En analysant les données, ils peuvent ainsi identifier les opportunités d'amélioration et mettre en œuvre des mesures correctives pour accroître l'efficacité et la rentabilité des procédés. Cela se traduit par une production plus efficace, une réduction des coûts et une augmentation de la capacité à répondre à la demande croissante du marché pharmaceutique. L'activité permet également de promouvoir le travail multidisciplinaire, notamment dans les phases d'investigation de terrain ou statistiques.

Cependant, de par la multitude de processus support qu'elle fait intervenir, à savoir la collecte et l'intégrité des données, la gestion des alertes en temps réel, les investigations terrain/statistiques, la recherche d'axe d'amélioration, ou encore la cotation des gains, son implémentation demande réflexion et l'aval de toutes les parties prenantes, ce qui bouleverse inexorablement l'organisation en place. Il est important de notifier que la CPV doit s'inscrire dans le système Qualité mis en place dans l'entreprise concernée. Si le système n'est pas mature en termes de gestion de données et d'amélioration continue, les efforts d'implémentation en seront multipliés.

3. Les référentiels

La CPV est une démarche qui s'inscrit dans la réglementation pharmaceutique. Les deux textes principaux évoquant l'activité sont les Bonnes Pratiques de Fabrication et le Guidance for Industry, Process Validation : General Principles and Practices de la FDA.

3.1. Le référentiel Européen

Les Bonnes Pratiques de Fabrication constituent la réglementation dans le domaine de l'industrie pharmaceutique au niveau européen. Elles décrivent les différentes règles applicables sur l'ensemble de la vie du produit, en passant par le design, la fabrication, la qualité et la validation du procédé.

La CPV se positionnant après la validation de procédé, le chapitre décrivant les attendus réglementaires se trouve en annexe 15 des BPF². En effet, cette annexe porte sur la qualification et la validation des installations, des équipements, des utilités et des procédés. Avant d'étudier la partie précise des BPF abordant la CPV, il est important de ne pas la confondre avec la « Vérification en continu du procédé » également décrite dans cette annexe 15. En effet, la « Vérification en continu du procédé », bien que proche sémantiquement avec la Vérification Continue des Procédés, ne constitue pas la même démarche. La « Vérification en continu des procédés » est une méthode de validation alternative à la validation traditionnelle, basée sur une approche de qualité par la conception. On se place donc au niveau de la validation du procédé alors que la CPV se place, pour rappel, après la validation du procédé au sein du cycle de vie du médicament.

La partie « Suivi en continu du procédé tout au long du cycle de vie » (5.28 à 5.32 de l'annexe 15) décrit les attendus de la CPV. Elle revient sur la nécessité de maintenir sous contrôle le procédé de fabrication afin de garantir la qualité du produit, ce qui constitue l'objectif premier de la CPV. Afin d'atteindre cet objectif, il est donc nécessaire d'évaluer les tendances. Ces tendances doivent être jugées à l'aide d'outils statistiques et notamment au niveau de la variabilité et de la capabilité. La variabilité mesure à quel point des données sont différentes les unes des autres, alors que la capabilité correspond à la capacité à rester dans des limites spécifiées et à produire des résultats conformes aux exigences. La CPV s'inscrivant dans un cycle, il est bien mentionné que la stratégie de contrôle doit être réévaluée et modifiée en se basant sur l'évolution des connaissances du procédé.

La CPV doit conclure sur le maintien de l'état validé du procédé comme documenté dans la Revue Qualité du Produit (RQP) tout au long de la vie du médicament, en prenant en compte les différents changements, appuyant d'autant plus la relation avec la RQP.

Ainsi, l'annexe 15 des Bonnes Pratiques de Fabrication aborde de manière générale les attentes relatives à la Vérification Continue des Procédés. Cependant, elle n'établit pas de cadre spécifique et concret pour la réalisation de l'objectif de la CPV, qui est de garantir la validité des procédés tout au long du cycle de vie du produit.

3.2. Le référentiel américain

Le « Guidance for Industry, Process Validation : General Principles and Practices ³ » est un référentiel qui représente les différentes attentes au niveau de la Food and Drug Administration, autorité de santé américaine. Ce guide reprend le cycle de vie du médicament selon 3 phases (Figure 1):

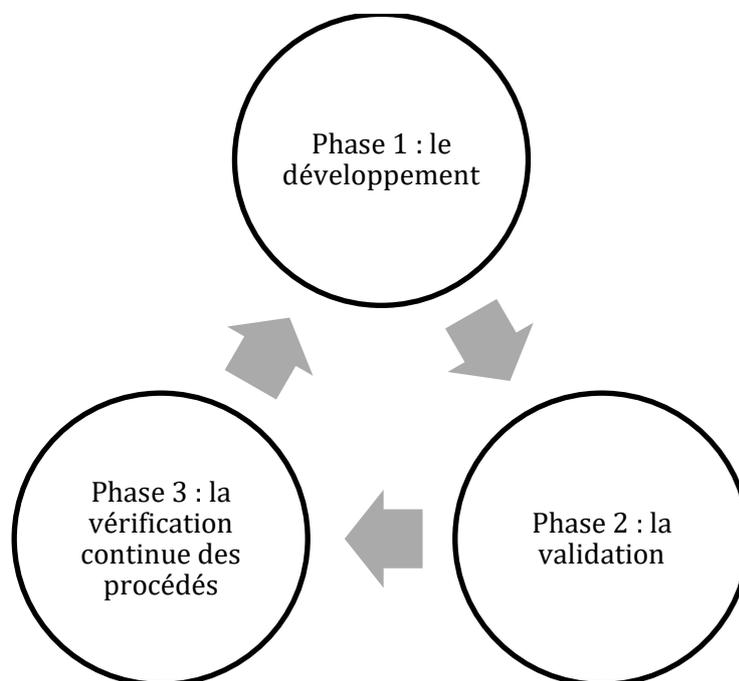


Figure 1 Schéma du cycle de vie du médicament

- Phase 1 : le développement
- Phase 2 : la validation
- Phase 3 : la vérification continue des procédés

C'est donc cette phase 3 qui décrit les attentes de la FDA au niveau de la CPV.

Cette partie reprend l'idée générale décrite dans l'annexe 15 des BPF, c'est-à-dire la nécessité de maintenir le procédé de fabrication dans un état validé. Pour atteindre cet objectif, un système de détection de la variabilité du procédé ainsi que la mise en place des actions préventives associées sont nécessaires. Ce système se base sur la collecte et l'analyse des données du procédé et du produit fini, afin de juger d'un point de vue statistique la stabilité et la capabilité du procédé. Les données sont analysées et doivent être en quantité suffisante pour caractériser la variabilité du procédé, permettant de définir des estimateurs pour une surveillance en routine. C'est ainsi que deux étapes subsidiaires à la phase 3 sont communément décrites⁴ bien que non présentes dans le référentiel : la phase 3a qui correspond à cette étape d'accumulation des données afin d'obtenir les estimateurs de la variabilité du procédé, et la phase 3b qui correspond à la surveillance du procédé en routine.

Ce référentiel souligne également un point important concernant la collaboration entre les services en préconisant les échanges entre production et qualité. Ces échanges doivent favoriser la discussion des tendances mais également la coordination des actions correctives.

Ainsi l'annexe 15 des BPF et le Guidance for Industry présentent un cadre pour la Vérification Continue des Procédés, dont les attendus respectifs sont similaires.

Ces référentiels posent un cadre réglementaire qui doit être pris en compte à travers le prisme du contexte de l'industrie pharmaceutique dans laquelle ils sont appliqués. En effet, la compréhension du contexte de l'organisation est cruciale afin de visualiser l'impact de la réglementation sur l'implémentation de la démarche de la CPV.

4. Excelvision FAREVA, sous-traitant pharmaceutique

En amont de la présentation de la démarche de CPV déployée, il est important de comprendre dans quel contexte elle s'inscrit. La section suivante abordera donc les différents aspects de l'entreprise pharmaceutique Excelvision FAREVA nécessaire à la complète compréhension de la mise en place de la CPV.

4.1. Présentation de l'entreprise

Excelvision FAREVA est un sous-traitant pharmaceutique spécialisé dans les médicaments à visée ophtalmique. Cette entreprise travaille pour le compte de nombreux clients internationaux pour produire différentes formes pharmaceutiques telles que les collyres unidose et multidose et les gels à usage ophtalmologique. Ces formes se déclinent, selon la réglementation, en médicaments humains ou vétérinaires, et en dispositifs médicaux. Dans ce cadre, Excelvision FAREVA répond à différents référentiels : les Bonnes Pratiques de Fabrication pour les médicaments à usage humain, le Code de la Santé Publique pour les activités pharmaceutiques, le Code of Federal Regulation Part 210 et 211 pour les produits à destination des USA, la norme ISO 13485 pour les dispositifs médicaux, et les Pharmacopées européenne et américaine pour les méthodes d'analyses applicables aux matières premières et aux articles de conditionnement primaires.

L'entreprise s'étend sur 3 bâtiments distincts que sont :

- Lombardière 1 et 2 (L1 et L2) : dédié à la production des multidoses, unidoses et tubes, ainsi que les activités de contrôle et d'assurance qualité,
- Lombardière 3 (L3) : dédié à la production des unidoses et à leur conditionnement, ainsi que les activités liées à la direction générale, l'administration et l'assurance qualité,
- Marenton : dédié au stockage et au contrôle qualité des articles de conditionnement.

4.2. Organisation et contexte

Excelvision FAREVA, fort de ses plus de 500 collaborateurs, s'organise selon 3 axes : les unités de production, la qualité et le développement industriel. La production étant séparée sur deux bâtiments distincts, l'organisation s'est scindée afin d'avoir une partie dédiée aux unidoses du bâtiment L3 et une partie unidose, multidose et tube du bâtiment L1/L2.

L'organisation d'Excelvision FAREVA est définie dans l'organigramme suivant (Figure 2) :

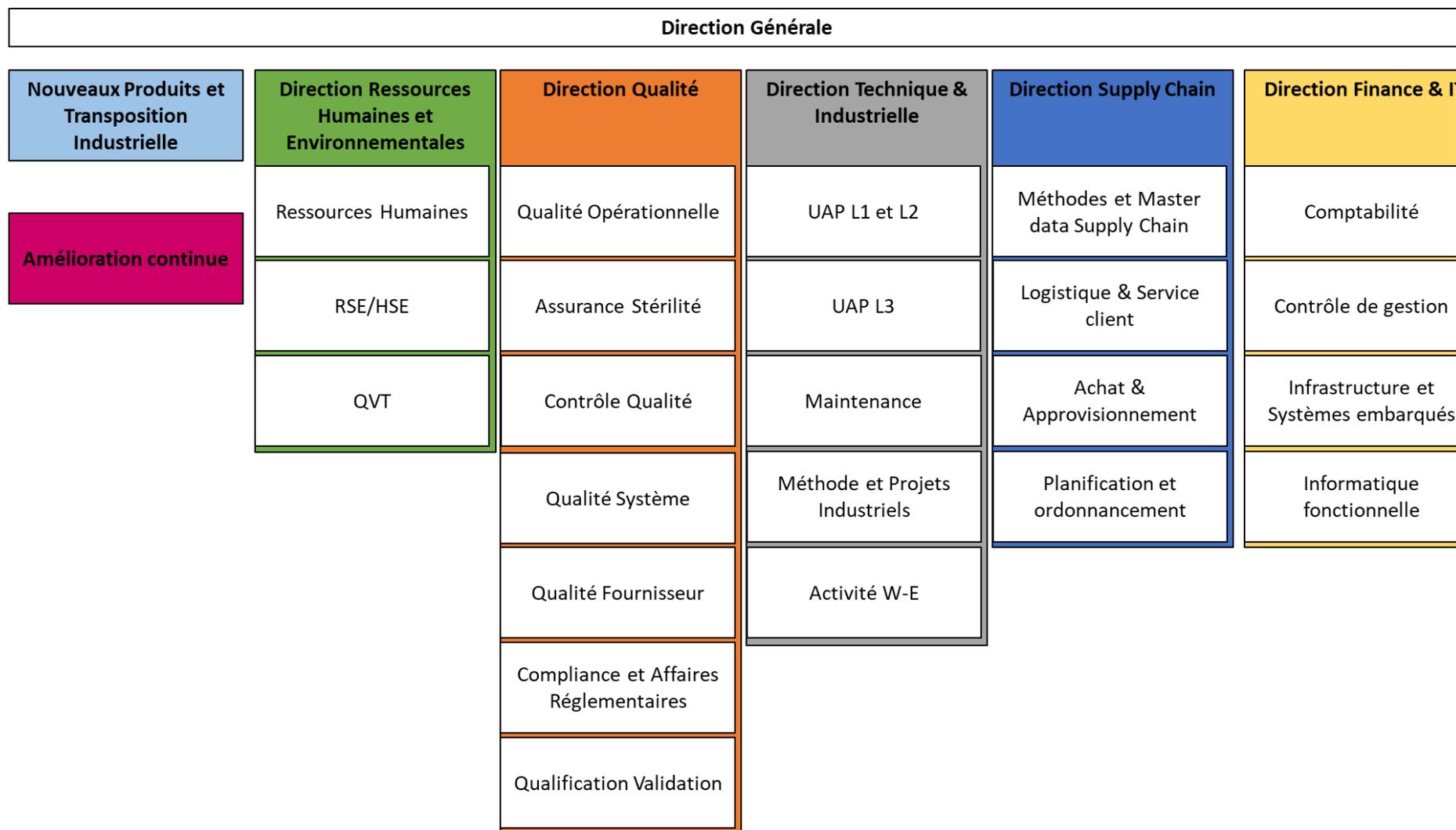


Figure 2 Organigramme d'Excelvision FAREVA

Au sein de la Qualité Système, c'est le service APR/CPV (Annual Product Review/Continued Process Verification) qui est en charge du déploiement de la démarche de Vérification Continue des Procédés. Ce service a été créé très récemment, et est constitué d'une équipe de trois personnes, dont deux dédiées à la rédaction des Revues Qualité Produit. La création récente de ce service fait suite à une réorganisation au sein du département de la Qualité. L'activité autour de la rédaction des APR a été détachée de la Qualité Opérationnelle afin d'y dédier des personnes et ainsi renforcer cette activité. La nouvelle activité de Vérification Continue des Procédés a été ajoutée créant un service support orienté sur le suivi des procédés de fabrication des médicaments.

D'un point de vue organisationnel, il est important de noter que l'ensemble des activités au sein d'Excelvision FAREVA sont généralement enregistrées sous format de livrables papiers, bien que certaines bases de données informatisées existent. Ces bases de données correspondent aux résultats des tests à libération des produits. Une base rudimentaire, sous forme de fichiers Excel, existe également pour certains contrôles en cours de fabrication (IPC) critiques tels que le pH, l'osmolalité, la viscosité et les tests de biocontamination.

4.3. Les procédés de fabrication

Les procédés de fabrication sont groupés selon dix familles basées sur les formes pharmaceutiques et les méthodes de stérilisation :

- Technologie Blow Fill Seal- flacon multidose
- Technologie Blow Fill Seal- unidose avec filtration stérilisante
- Technologie Blow Fill Seal- unidose avec stérilisation à la chaleur et filtration stérilisante
- Technologie Blow Fill Seal- unidose avec stérilisation à la chaleur
- Technologie Blow Fill Seal- unidose avec stérilisation à la chaleur (fabrication d'émulsion)
- Technologie conventionnelle avec filtration stérilisante
- Technologie conventionnelle avec filtration stérilisante et stérilisation à la chaleur
- Technologie conventionnelle avec stérilisation à la chaleur
- Technologie conventionnelle tube avec deux filtrations stérilisantes et deux stérilisations à la chaleur
- Technologie conventionnelle tube avec filtration stérilisante et stérilisation à la chaleur

La technologie Blow Fill Seal⁵ est une technologie de production aseptique de collyre à base de matière plastique thermoformée. Cette matière, qui est le polyéthylène basse densité (PEBD), est donc extrudée pour former le conditionnement primaire, qui est ensuite rempli avec le produit, pour enfin être scellé avant de poursuivre le procédé de fabrication (Figure 3).

La technologie conventionnelle consiste à remplir de produit des articles de conditionnement primaires stériles de manière aseptique. Ces articles de conditionnement se présentent sous la forme de tubes ou de flacons. Ces derniers sont généralement composés de trois pièces : le flacon, le dropper (système « goutte à goutte ») et le capuchon (Figure 3).



a



b



c

Figure 3 Exemple de conditionnement primaire Blow Fill Seal (a), conventionnel (b) et tube stérile (c)

5. La stratégie

L'implémentation de la CPV au sein d'Excelvision FAREVA passe par la construction de la stratégie CPV. Cette stratégie a été définie en reprenant les attendus règlementaires tout en prenant en compte le contexte de l'organisation. Le flux défini est résumé dans le flowchart suivant (Figure 4) :

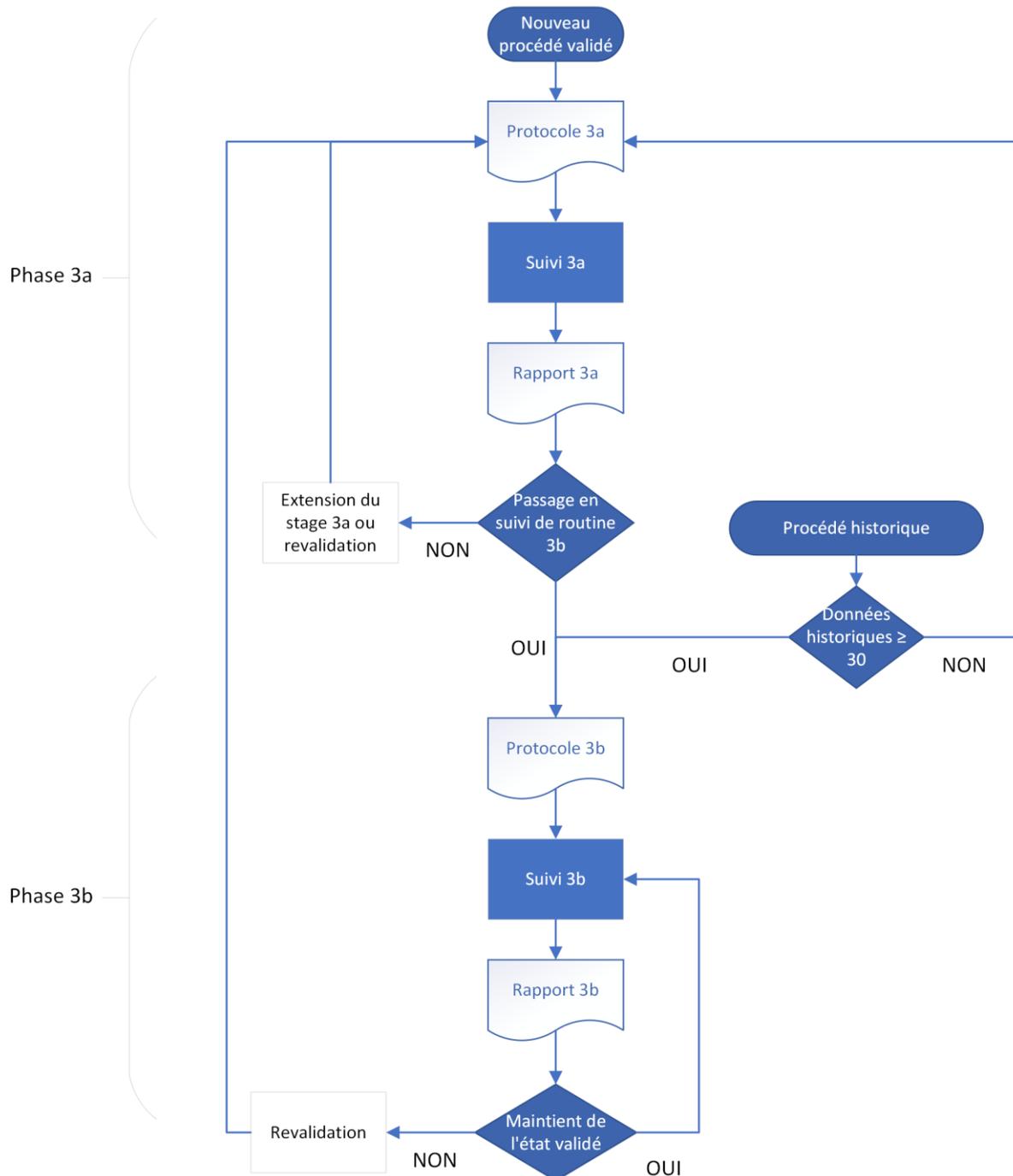


Figure 4 Flowchart du processus de la CPV (phase 3)

5.1. Stratégie générale

Comme indiqué dans le flowchart, la démarche CPV s'oriente autour des deux phases 3a et 3b. En effet, le choix de ces phases permet de définir deux étapes clés de la CPV. La phase 3a permet une accumulation de données nécessaire afin d'améliorer la connaissance du procédé. Cette étape s'axe sur l'étude de la robustesse du procédé au travers de la variabilité introduite au cours des lots fabriqués. A la suite de cette phase 3a, la phase 3b constitue le suivi de routine du procédé à l'aide des connaissances acquises lors de l'étape 3a. Ce suivi est maintenu jusqu'à la fin de la vie du produit ou jusqu'à la revalidation de celui-ci, afin de statuer régulièrement sur le maintien de l'état validé du procédé, jugé au travers de sa stabilité et de sa capacité.

Ces deux phases dépendent du statut des procédés étudiés : nouveaux procédés validés ou procédés historiques. Dans le cas d'un nouveau procédé, l'étape 3a du CPV est réalisée. A la suite de cette étape, le procédé entre dans l'étape 3b. Dans le cas d'un procédé historique, le procédé passe directement à l'étape 3b car les données historiques peuvent être suffisantes afin de statuer de l'état de contrôle du procédé. Cependant, si le procédé ne possède pas assez de données historiques, la démarche appliquée correspond à celle d'un nouveau procédé.

5.2. Étapes de la démarche CPV

5.3. Phase 3a

La phase 3a correspond à l'implémentation de la CPV pour un nouveau procédé validé. Elle débute avec la production du premier lot de routine, c'est-à-dire le premier lot après la validation du procédé. En amont, la rédaction du protocole 3a regroupe plusieurs aspects.

5.4. L'objectif et le périmètre

Dans ce protocole il est nécessaire de définir l'objectif et le périmètre. Ainsi, il est important de préciser :

- La phase concernée, correspondant ici à la phase 3a
- Le ou les produits en question, car la CPV s'applique à chaque procédé et donc à un ou plusieurs produits si ces derniers possèdent des procédés de fabrication similaires.
- Le ou les lignes de production, car cela définit les équipements en lien avec le procédé de fabrication
- La famille de procédé, afin de resituer les étapes clés du procédé de fabrication. Pour illustrer ce point, le flowchart de fabrication est ajouté.

5.5. Les documents de références

Les documents de références du protocole 3a sont les données d'entrées et correspondent au rapport de validation et au dossier réglementaire du produit.

Le rapport de validation du produit permet d'obtenir les informations utiles sur le procédé de fabrication, en identifiant par exemple si certains éléments ont présenté des difficultés lors de la validation. Dans ce cas, une attention toute particulière doit être considérée pour ces éléments, et donc être suivie en CPV.

Le dossier règlementaire, correspondant au dossier d'AMM pour les médicaments ou le dossier technique pour les DM, permet d'obtenir les tests à libération et les IPC ainsi que leurs spécifications.

5.6. Les éléments à suivre en CPV

Les éléments considérés dans la démarche CPV sont les IPC et tests à libération du produit. Bien que d'autres éléments puissent être suivis tels que les CMA (Critical Material Attribute) ou les CPP (Critical Process Parameter), le choix de se restreindre à ces deux types d'élément provient de la présence de bases de données existantes comportant les résultats, permettant de faciliter l'implémentation. Cela constitue donc un cadre initial pour l'implémentation de la démarche, cadre qui sera amené à évoluer pour prendre en compte les CMA et CPP.

Afin de sélectionner les éléments à suivre, un arbre décisionnel a été construit et est présenté en Figure 5.

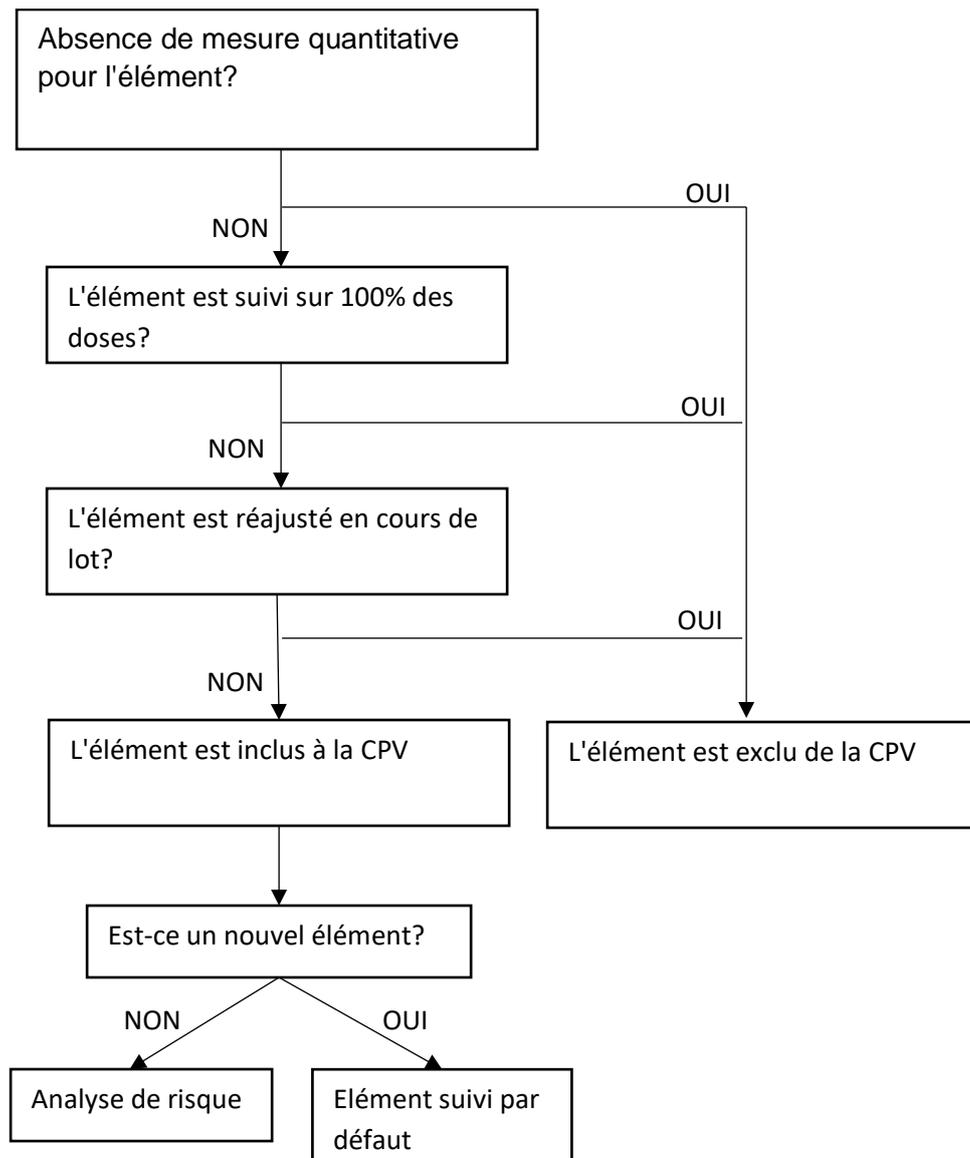


Figure 5 Arbre décisionnel permettant de sélectionner les éléments à suivre en CPV

L'absence de mesure quantitative pour un élément tel que des résultats « Conforme/ Non conforme » n'est pas suivi en CPV, car aucune tendance ou résultat atypique ne peut être observé avant une non-conformité. Cependant certains éléments peuvent être considérés comme des éléments à données qualitatives de type « Conforme/Non conforme », bien que présentant des données quantitatives, car leur suivi en CPV n'est pas pertinent. Par exemple, le test d'intégrité des filtres assurant la stérilité des médicaments, présentent des données quantitatives avec la valeur de débit. Cependant il est considéré comme un élément possédant des données du type Conforme/Non conforme, car les fluctuations de cette valeur de débit n'affectent pas la conformité du système de filtration. En d'autres termes, ce qui importe ici est la conformité du filtre, évaluée par le débit, et non le débit en lui-même.

Un élément avec un contrôle à 100% assure déjà la qualité du produit et n'est donc pas suivi en CPV, car tous les produits non-conformes sont détectés et éjectés. Par exemple dans le cadre de la fabrication d'unidose stérile, le test d'étanchéité est réalisé sur l'ensemble des doses et non sur un échantillonnage. Toutes les unidoses sont donc testées sans exception et celles présentant un défaut sont détectées et éliminées, assurant ainsi de façon certaine la qualité du médicament pour cet attribut.

Un élément qui est réajusté en cours de production n'est également pas suivi en CPV, car les outils statistiques utilisés nécessitent que les données reflètent la variabilité naturelle du procédé et donc sans ajustement. Par exemple, les réglages impactant le volume de remplissage sont régulièrement modifiés en cours de production à l'aide des résultats d'IPC sur les volumes. De ce fait, d'un résultat d'IPC à un autre la valeur de volume obtenu dépend du résultat précédent. La variabilité observée serait donc biaisée et ne représenterait pas le comportement naturel du procédé de remplissage.

L'utilisation de l'arbre décisionnel permet donc d'intégrer à la CPV uniquement les éléments pertinents à suivre. La notion d'analyse de risque présente à la fin de l'arbre décisionnel correspond à l'implémentation des produits historiques, qui sera abordée dans une partie ultérieure. Dans le cas de la phase 3a, tous les éléments sont des nouveaux éléments, il n'y a donc pas d'analyse de risque effectuée.

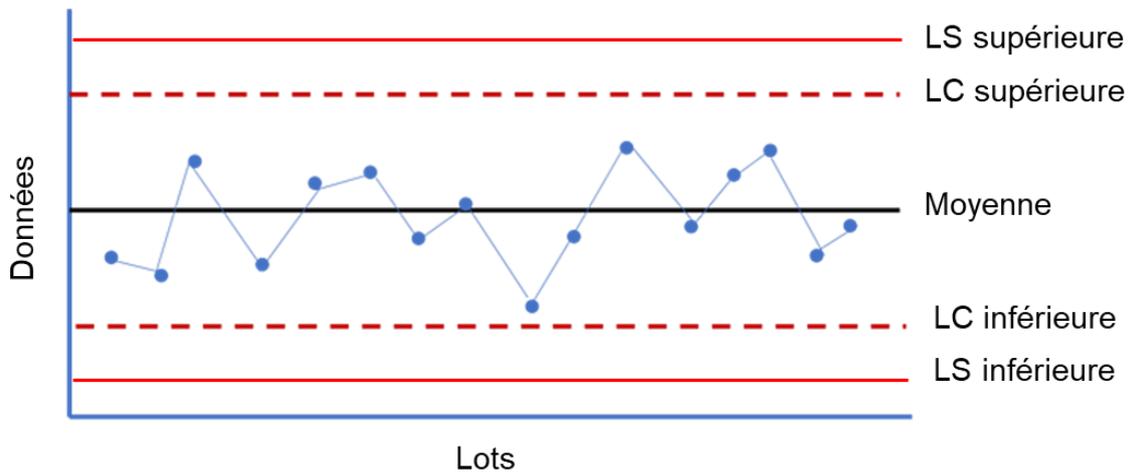
5.7. L'analyse des données

L'analyse des données de la phase 3a est effectuée pour chaque élément, lorsque le nombre de lots produits atteint 30. Le procédé est évalué au travers de sa stabilité et de sa capabilité. Ces analyses sont présentes dans le rapport 3a.

5.8. Stabilité

L'évaluation de la stabilité du procédé se fait au travers de graphiques de contrôle (control charts) réalisés pour chaque élément.

Les cartes de contrôles sont utilisées pour visualiser les données et déterminer si le procédé est sous contrôle, en analysant les tendances. Cet outil statistique suit les lots de façon chronologique, et présente à minima les limites de spécification, les limites de contrôles et la moyenne (Figure 6).



*Figure 6 Exemple de carte de contrôle
(LS : Limite de Spécification ; LC : Limite de contrôles)*

Le choix de la carte de contrôle s'aligne avec la décision de se focaliser sur la surveillance de données quantitatives. Ainsi la carte de contrôle appropriée est la carte de contrôle aux mesures, également connue sous le nom de carte de Shewhart⁶. Ce type de carte est fondé sur l'hypothèse que la distribution des valeurs suit une loi de distribution connue, par exemple la loi normale.

Parmi les cartes de contrôles aux mesures, c'est la carte de contrôle aux mesures individuelles qui est sélectionnée, puisque les données récoltées lors de la production au sein de l'entreprise, sont des données individuelles par lot, et non un échantillonnage par lot. Pour illustrer ce propos, il n'y a par exemple qu'une seule valeur d'osmolalité et non plusieurs pour un lot donné.

Pour étudier les cartes de contrôles, plusieurs règles sont proposées, les plus communes sont les règles de Western Electric et de Nelson. Ces règles sont similaires et se basent sur l'observation du comportement des points sur la carte de contrôle. Les règles permettent de détecter une perte de contrôle ou des points qui s'éloignent de la variabilité naturelle des données.

Dans le cadre de la démarche CPV déployée, l'analyse des tendances est effectuée à l'aide des règles de Nelson⁷ :

- Règle n°1 de Nelson : un point en dehors des limites de contrôles. Cette règle permet de mettre en valeur les données très éloignées de la ligne centrale. Cela peut être dû à un changement de la moyenne ou à une augmentation de l'écart-type du processus. La probabilité d'obtenir un point au-delà des limites de contrôles, c'est-à-dire au-delà de 3

fois l'écart type est de 0.0027 ; démontrant ainsi l'aspect atypique de la donnée observée présentant une règle 1.

- Règle n°2 de Nelson : neuf (ou plus) données consécutives du même côté de la ligne centrale (moyenne). Cette règle révèle le décentrage d'un processus. La probabilité d'observer ce phénomène est de 0.0039 ; démontrant que ces données consécutives subissent un décalage.
- Règle n°3 de Nelson : six (ou plus) données consécutives strictement croissantes ou décroissantes. Cette règle permet de déceler une dérive dans le processus. La probabilité de cette règle est de 0.0028 ; démontrant que la dérive est significative.

Bien que d'autres règles de Nelson existent, seules celles-ci-dessus sont utilisées car elles constituent les règles d'alertes essentielles.

Un exemple de carte de contrôle présentant les règles de Nelson est présenté ci-dessous (Figure 7) :

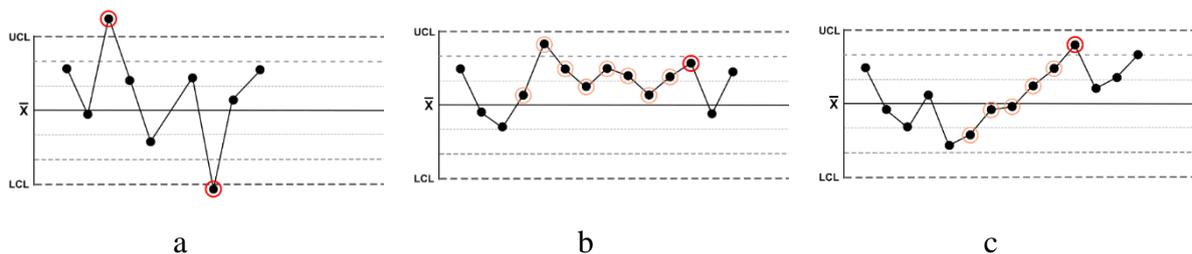


Figure 7 Illustration des règles de Nelson : règle n°1 (a), règle n°2 (b), règle n°3 (c).

5.9. Capabilité

L'évaluation de la capabilité du procédé se fait à l'aide d'indice de capabilité. Différents indices de capabilité existent tels que l'indice de capabilité process Cp/Cpk, l'indice de performance process Pp/Ppk⁸. Ces indices permettent de juger de la capacité d'un élément à répondre aux spécifications. La différence entre Cp et Cpk, et également entre Pp et Ppk, est la prise en compte du degré de décentrage dans les indices Cpk et Ppk. Ces derniers sont plus pertinents car ils prennent en considération à la fois la variabilité de l'élément et la distance avec la spécification la plus proche, permettant donc de mieux appréhender le risque de résultat non conforme. Les indices Cpk et Ppk sont calculés selon les mêmes modalités :

$$Cpk = \frac{\text{Min}[USL - \bar{x}; \bar{x} - LSL]}{3\sigma}$$

$$Ppk = \frac{\text{Min}[USL - \bar{x}; \bar{x} - LSL]}{3\sigma}$$

Avec USL = Upper Specification Limit (limite de spécification haute); LSL = Lower Specification Limit (limite de spécification basse); \bar{x} = moyenne; σ = écart-type.

L'indice Cpk est utilisé pour évaluer la capacité à court terme ou intra lot, tandis que l'indice Ppk est utilisé pour évaluer la capacité long terme ou inter lot⁹. Dans le cadre du déploiement de la démarche CPV dans le contexte de l'entreprise, les données disponibles étant des valeurs individuelles par lot, il est donc judicieux de considérer l'évaluation de la capacité inter lot, donc en utilisant l'indice Ppk.

Une illustration de la capacité évaluée par l'indice Ppk est proposée ci-dessous (Figure 8).

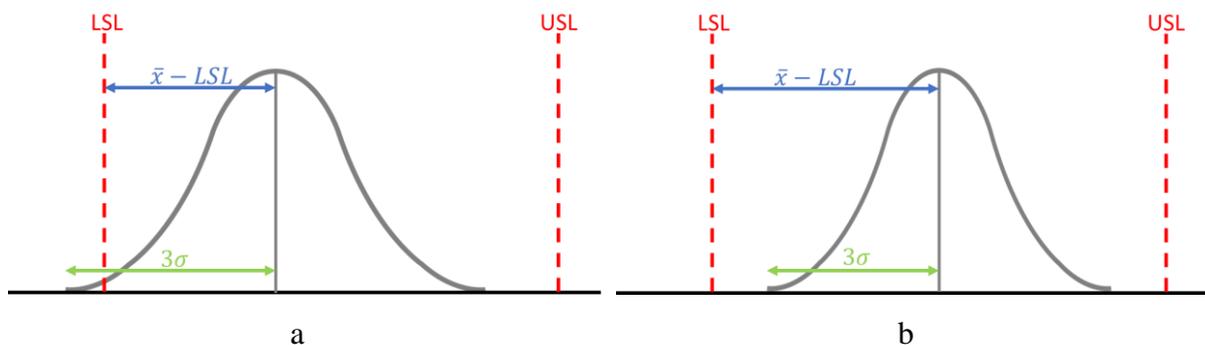


Figure 8 Illustration de la capacité : indice de Ppk faible (a), indice de Ppk élevé (b)

5.10. Le suivi en phase 3a

Le suivi en phase 3a est scindé en deux étapes correspondant au suivi des premiers lots puis au suivi des lots jusqu'à atteindre les 30 lots nécessaires à la phase 3a. La première étape correspond au suivi des dix premiers lots de manière chronologique à l'aide d'une carte de contrôle ne faisant pas apparaître de limite de contrôles. En effet, sans donnée historique, il n'est pas judicieux de placer des limites de contrôles sans avoir de recul sur la variabilité du procédé. Le suivi est donc uniquement visuel pour cette première étape.

La seconde étape, après dix lots produits, fait apparaître des limites de contrôles temporaires calculées à l'aide de la formule suivante :

$$UCL = \bar{x} + 3\sigma$$

$$LCL = \bar{x} - 3\sigma$$

Avec UCL = Upper Control Limit (limite de contrôles haute); LCL = Lower Control Limit (limite de contrôles basse); \bar{x} = moyenne ; σ = écart-type.

Ces limites de contrôles temporaires permettent d’assurer la détection de résultats atypiques avant la définition des limites de contrôles utilisées pendant la phase 3b. Cependant, il faut rester vigilant, car ces limites temporaires se basent autant sur une estimation de la variabilité que sur la distribution des données, qui est ici assimilée à une loi normale. Ce choix d’utiliser ces estimations permet de faciliter la mise en place d’une démarche de détection de points atypiques. Ainsi, les alertes générées lors de cette étape sont à considérer avec un certain recul et restent à confirmer.

5.11. Les prérequis au passage à la phase 3b

Pour statuer sur le passage du procédé de la phase 3a à 3b, après avoir accumulé des données permettant de juger la capabilité et la stabilité du produit, des prérequis sont définis. L’évaluation de la stabilité considère l’application des règles de Nelson tandis que l’évaluation de la capabilité considère les résultats hors spécifications (OOS) et l’indice de capabilité Ppk. Ces évaluations sont mutualisées pour chaque élément afin de définir un état de contrôle comme défini ci-dessous (Tableau 1) :

Tableau 1 Définition des états de contrôles en fonction de la stabilité et de la capabilité

Stabilité	Capabilité	Etat de contrôle
Oui	Oui	Oui
Non	Oui	Oui
Oui	Non	Non
Non	Non	Non

Un élément évalué comme capable mais non stable, est jugé comme étant dans un état de contrôle acceptable car l’instabilité de l’élément ne présente pas d’impact significatif sur le risque de résultat OOS. Cependant l’instabilité sera réévaluée au travers de la phase 3b.

C’est donc l’évaluation de l’ensemble des états de contrôle des éléments qui permet de décider du passage à la phase 3b.

5.12. Rapport 3a

Lors de l'obtention des résultats des 30 lots nécessaires à la phase de suivi 3a, le rapport CPV 3a formalise les données collectées, leur analyse et statue sur le maintien de l'état validé et donc le passage à la phase 3b.

5.13. Les données collectées

Les données collectées correspondent aux résultats des IPC ou tests à libération des éléments CPV suivis. Ces données sont résumées par élément avec :

- Le nombre de lot
- La moyenne
- L'écart-type
- Les spécifications
- Les limites de contrôles temporaires

L'objectif ici est de résumer, par élément suivi, les données essentielles et de donner une vue d'ensemble.

5.14. L'analyse des données

L'analyse des données de chaque élément se base sur l'étude des cartes de contrôles et de la capabilité.

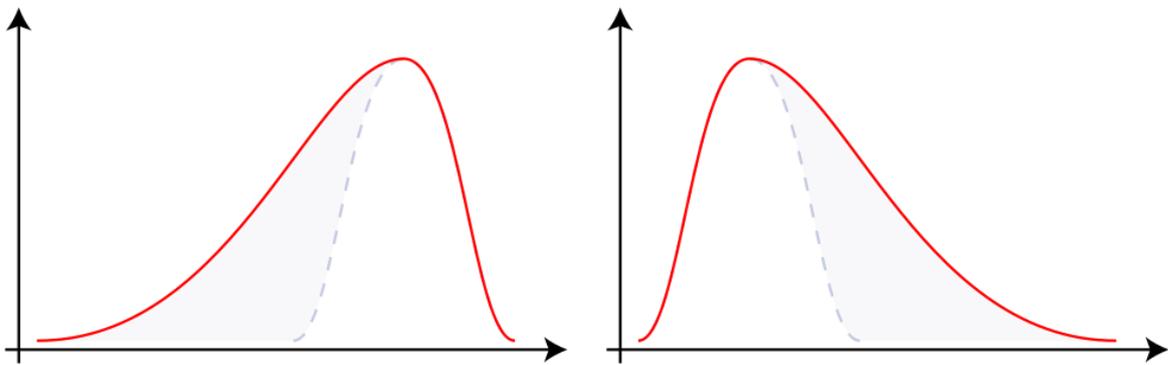
Pour chaque élément, l'analyse contient :

- La normalité de la distribution des données ou son estimation
- Les limites de contrôles calculées
- La moyenne
- Le nombre de déclenchement des règles de Nelson
- Le nombre de résultat OOS
- La valeur de Ppk
- L'état de contrôle

L'analyse de la normalité de la distribution des données est un prérequis pour utiliser les outils statistiques. En effet, le calcul des limites de contrôles et celui de la capabilité se basent sur une

distribution normale. Pour tester si la distribution des données suit une loi normale, le test statistique d'Anderson-Darling¹⁰ est utilisé ainsi que la droite de Henry¹¹.

Si ces tests rejettent la distribution des données comme suivant celle de la loi normale, il est cependant possible d'estimer cette distribution comme étant normale en se basant sur la forme de la distribution des données. Pour objectiver cette estimation, il est possible d'utiliser le coefficient d'asymétrie (skewness)¹² qui permet de juger si la distribution ne s'éloigne pas de celle de la loi normale en termes de décalage vers la droite ou la gauche, comme illustré ci-dessous (Figure 9) :



*Figure 9 Illustration de décalage de la distribution par rapport à la distribution normale
[Source : [https://fr.wikipedia.org/wiki/Asymétrie_\(statistiques\)](https://fr.wikipedia.org/wiki/Asymétrie_(statistiques)), consultée le 30/10/2023]*

Pour juger de la normalité à l'aide du coefficient d'asymétrie, il convient d'utiliser la statistique z_{G_1} . Cette dernière doit être comprise entre -2 et 2 afin de conclure d'une symétrie proche d'une distribution de la loi normale¹³.

Le coefficient d'asymétrie est complété par le coefficient d'aplatissement (ou kurtosis)¹² qui permet de juger la forme du « pic » de la distribution, comme illustré ci-dessous (Figure 10) :

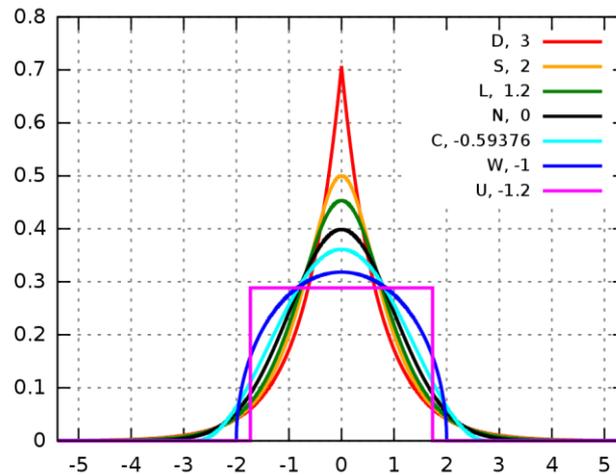


Figure 10 Illustration de différentes formes de pic de distribution
 [Source : <https://fr.m.wikipedia.org/wiki/Kurtosis>, consultée le 30/10/2023]

Pour juger de la normalité à l'aide du coefficient d'aplatissement, il convient d'utiliser la statistique z_{G_2} . Cette dernière doit être comprise entre -2 et 2 afin de conclure d'une symétrie proche d'une distribution de la loi normale¹³.

L'utilisation des coefficients d'asymétrie et d'aplatissement permet donc d'estimer si une distribution suit une loi normale. Dans cette situation, qui est courante en industrie pharmaceutique, cette estimation permet d'utiliser les outils statistiques avec un degré de risque négligeable.

Les outils statistiques abordés sont les limites de contrôles et la capacité. Comme vu précédemment, des limites de contrôles temporaires sont utilisées pour suivre le procédé. A ce niveau de la démarche CPV, il est nécessaire de fixer des limites de contrôles plus appropriées à la variation naturelle observée pour chaque élément. Les données collectées étant des données individuelles par lot produit, le calcul des limites de contrôles se base sur l'estimation de l'écart-type à l'aide de l'étendue mobile¹⁴, contrairement aux limites de contrôles temporaires qui prennent en compte l'écart-type de l'échantillon.

Concernant la capacité, l'indice de capacité utilisé correspond au Ppk car celui-ci est basé sur la variation globale inter-lot, contrairement à l'indice Cpk qui lui est basé sur la variation intra-lot.

Au niveau des cartes de contrôles, l'analyse des données se base sur les règles de Nelson et les résultats OOS observés. En effet, à l'aide de cette observation, la stabilité de l'élément peut être jugée.

Enfin, l'ensemble des données évaluant la capacité et la stabilité d'un élément permettent d'en juger l'état de contrôle.

5.15. Le maintien de l'état validé

L'ensemble des états de contrôle de chacun des éléments permet de juger du maintien de l'état validé du procédé assurant ainsi la qualité du produit. Dans le cadre de cette première phase 3a, le maintien de l'état validé permet également le passage à la phase 3b, correspondant au suivi de routine.

Cependant, dans le cas où l'état validé n'est pas maintenu, la phase 3a peut être prolongée afin de continuer d'évaluer le procédé tout en mettant en place des actions. Il peut également être possible que la maîtrise du procédé ne soit pas suffisante et donc qu'une revalidation soit nécessaire.

5.16. Phase 3b

La phase 3b fait suite à la phase 3a pour un nouveau procédé, et correspond à l'implémentation de la démarche de la CPV pour un procédé historique.

Afin de formaliser ce passage à la phase 3b, un protocole propre à cette phase décrit les différentes étapes, qui sont similaires à la phase 3a :

- L'objectif et le périmètre
- Les documents de référence
- Les éléments à suivre en CPV
- L'analyse des données
- Le suivi en phase 3b

Les différences notables par rapport à la phase 3a résident dans le choix des éléments à suivre et l'analyse des données.

Concernant le choix des éléments à suivre, celui-ci passe également par l'arbre décisionnel présenté précédemment, mais aussi au travers d'une analyse de risque. Ainsi, les éléments retenus par l'arbre décisionnel sont évalués à l'aide de l'analyse de risque.

Celle-ci a été élaborée dans l'objectif d'identifier les éléments présentant un risque pour la qualité du produit à l'aide des données disponibles. La construction de cette analyse de risque s'est basée sur un travail pluridisciplinaire avec la Qualité Produit, le Développement Industriel, la Production et le Management des risques. En effet, il est nécessaire de s'entourer d'experts métier avec des points de vue différents sur le procédé afin d'être juste et pertinent.

Ce travail a porté sur 4 procédés différents définis par famille de procédé :

- Un procédé de la famille Technologie conventionnelle avec filtration stérilisante et stérilisation à la chaleur
- Un procédé de la famille Technologie conventionnelle tube avec deux filtrations stérilisantes et deux stérilisations à la chaleur
- Un procédé de la famille Technologie Blow Fill Seal- unidose avec filtration stérilisante
- Un procédé de la famille Technologie Blow Fill Seal- unidose avec stérilisation à la chaleur et filtration stérilisante

Ces procédés ont été sélectionnés afin de représenter la diversité des procédés de fabrication et parce qu'ils présentaient suffisamment de données pour être analysés. En effet, comme cela sera décrit plus loin, l'analyse des données est basée sur des éléments statistiques. Ainsi, un minimum de 30 données a été défini, afin d'avoir une puissance statistique suffisante. De plus, afin d'avoir une représentation pertinente, une période minimale d'un an a également été définie.

L'outil d'analyse de risque utilisé parmi ceux définis par la procédure de gestion de risque d'Excelvision FAREVA, est le Risk Ranking and Filtering (RRF). Ce dernier permet une cotation spécifique et relative en fonction de chaque facteur de risque¹⁵. L'identification des risques se fait au regard de l'objectif de la CPV, qui est de maintenir le procédé sous contrôle, assurant ainsi la qualité du produit. Les risques identifiés sont le risque de résultats hors spécification et le risque de dérives. L'utilisation de l'outil RRF propose de formuler des facteurs de risque sous forme de questions fermées. Les facteurs de risque associés aux risques identifiés sont résumés dans le Tableau 2.

Tableau 2 Risques et leurs facteurs présents dans l'analyse de risque

Risque	Facteur de risque
Risque de résultats hors spécification	Est-ce que l'élément présente un nombre d'OOS ≥ 1 ?
	Est-ce que l'élément montre un indice de capabilité Ppk < 1.33 ?
Risque de dérives	Est-ce que l'élément présente un nombre de règle 3 de Nelson ≥ 1 ?
	Est-ce que l'élément présente un nombre de règle 2 de Nelson ≥ 1 ?
	Est-ce que l'élément présente un nombre de règle 1 de Nelson ≥ 1 ?

La présence de résultat OOS démontre la non-maîtrise de l'élément et donc naturellement son suivi en CPV.

Concernant le seuil de 1.33 pour l'indice de capabilité Ppk, qui représente la capacité de l'élément à répondre aux spécifications, il permet de considérer qu'un élément est suffisamment capable¹⁶ et donc présente très peu de risque de résultats hors spécifications.

Les facteurs de risque associés au risque de dérive de l'élément correspondent au déclenchement des règles de Nelson.

Pour l'ensemble des facteurs de risque définis, des coefficients pondérateurs relatifs sont appliqués en concertation avec le groupe de travail. Ces coefficients sont attribués en fonction de leur impact sur la maîtrise de l'élément. Les facteurs de risques sont donc classés de façon relative les uns aux autres. Cependant, dans l'utilisation de l'outil RRF, le choix des valeurs est à l'appréciation du groupe de travail. Il est important de noter que les valeurs des coefficients ne sont pas proportionnelles ; un facteur de risque n'est pas deux fois plus important qu'un autre, mais seulement plus important qu'un autre, donnant ainsi un classement. Ce classement est présenté dans le Tableau 3.

Tableau 3 Coefficients pondérateurs des facteurs de risques

Risque	Facteur de risque	Coefficient pondérateur
Risque de résultats hors spécification	Est-ce que l'élément présente un nombre d'OOS ≥ 1 ?	10
	Est-ce que l'élément montre un indice de capabilité Ppk < 1.33 ?	8
Risque de dérives	Est-ce que l'élément présente un nombre de règle 3 de Nelson ≥ 1 ?	5
	Est-ce que l'élément présente un nombre de règle 2 de Nelson ≥ 1 ?	3
	Est-ce que l'élément présente un nombre de règle 1 de Nelson ≥ 1 ?	2

Le facteur de risque « présence d'un nombre d'OOS ≥ 1 » a été sélectionné comme étant le facteur de risque le plus important, car il démontre la non maîtrise de l'élément et donc un risque pour la qualité du médicament. Classé à sa suite, le facteur de risque « indice de capabilité Ppk < 1.33 » reprend l'idée que le risque de non-conformité est important à considérer. Les facteurs de risque décrits par les règles de Nelson ont été considérés comme moins importants car une dérive observée dans un intervalle plus restrictif que les spécifications présente un risque de non-conformité plus faible. Le classement des facteurs de risques basés sur les règles de Nelson a été choisi en fonction de leur apparition sur les données exploitées. En effet les règles 2 et 3 ont été très rares ; leur présence démontrant donc une véritable dérive, contrairement à la présence de règle 1.

Ainsi, pour chaque élément, les facteurs de risques sont évalués et cotés à l'aide de ces coefficients pondérateurs. Par exemple, un élément présentant un résultat OOS et un Ppk à 1.00, avec une règle 1 et aucune règle 2 ou 3, est coté à $10+8+2 = 18$.

Afin de sélectionner les éléments à suivre, un seuil a été défini à 10, afin d'être suffisamment restrictif et n'exclure que les éléments présentant un niveau de risque faible. De ce fait, tout élément présentant un score supérieur ou égal à 10 est suivi en CPV. Le choix de ce seuil provient de l'évaluation du risque observés pour chaque élément des 4 procédés de fabrication précédemment décrits. Le choix a été décidé de prendre 50% de la valeur maximale observée,

cette dernière étant de 21, cela donne 10,5. Cependant afin d'être cohérent avec les valeurs de scores, le seuil a été tronqué à 10, car aucune combinaison de facteurs de risque ne permet d'obtenir un score avec un chiffre après la virgule. L'ensemble de ce travail constitue ainsi une trame d'analyse de risque à appliquer pour chaque procédé.

Il est important de noter que pour les procédés historiques avec moins de 30 lots, ces derniers suivent l'approche « nouveau procédé » et passent donc par une étape 3a.

L'autre différence pour l'initiation de la phase 3b correspond à la formalisation de l'analyse des données, et plus précisément sur la portée de cette analyse. En effet, contrairement à la phase 3a nécessitant d'obtenir 30 lots, la phase 3b analyse les données selon une fréquence annuelle. Cette fréquence est couplée à celle de la Revue Qualité Produit, à laquelle le procédé suivi est rattaché. Les périodes des RQP étant définies sur des années flottantes, il est donc important de noter que la période du premier rapport CPV 3b peut être modifiée afin de coïncider avec celle de la RQP, tout en prenant en compte la date d'implémentation du procédé en phase 3b.

A titre d'exemple, la période de la RQP est définie de Mai Année N à Avril Année N+1. Si le procédé passe en phase 3b suite à une phase 3a en Juillet Année N, alors la période correspond à Juillet Année N à Avril N+1.

Bien que l'analyse se base sur une période d'un an, il est tout de même nécessaire que le procédé présente un minimum de 30 lots sur cette période. Dans le cas où moins de 30 lots sont produits, alors l'ajout de données antérieures est nécessaire. L'analyse des données reste alors similaire à celle décrite lors de la phase 3a.

5.17. Rapport 3b

Après la période d'un an de suivi, le rapport CPV 3b formalise, comme dans le rapport 3a, les données collectées, leur analyse et statue sur le maintien de l'état validé. L'ajout par rapport au rapport 3a, est la partie portant sur la réévaluation des éléments à suivre.

En effet, l'ensemble des éléments CPV suivis et non suivis est réévalué à l'aide du modèle d'analyse de risque présenté précédemment, ceci afin de redéfinir les éléments à suivre pendant la prochaine période. Cette réévaluation est cruciale afin de s'assurer que les éléments précédemment non suivis ne constituent toujours pas de risque pour la qualité du produit. Pour

les éléments déjà suivis, il est possible qu'ils ne soient plus à risque, grâce par exemple aux actions correctrices effectuées ou par tout autre moyen de maîtrise mis en place.

6. Difficultés et axes d'amélioration

6.1. Difficultés

La première difficulté à laquelle l'implémentation de la démarche de CPV est confrontée provient de l'environnement de sous-traitant. En effet, le fait qu'Excelvision FAREVA soit un sous-traitant apporte un nombre conséquent de clients différents et donc tout autant d'exigences et de visions diverses. De plus, cela amène une certaine diversité de produits fabriqués et en nombre élevé. Ces différents produits sont également fabriqués à des cadences distinctes. Par exemple, le volume de production varie de 1 à 2 lots par an, à plus d'une centaine. Ces différentes spécifications constituent une contrainte pour mettre en place une stratégie cohérente et uniforme.

Tout en restant dans l'environnement, il se pose un défi supplémentaire de s'adapter non seulement aux processus en place, mais aussi aux technologies et aux méthodes existantes. Au niveau des technologies et méthodes, la principale difficulté provient des bases de données existantes, qu'il faut comprendre et appréhender, puis adapter la démarche à ces bases et à leur disponibilité. De plus, certaines de ces bases n'étant pas informatisées, cela limite l'exploitation de ces données et donc leur intégration à la démarche de CPV. Concernant les flux existants, il est important de pouvoir adapter la démarche ou au contraire modifier ces flux, car cette démarche de suivi continu a un impact non négligeable sur l'organisation transversale. Par exemple, la gestion des alertes de Nelson apportée par la démarche CPV doit s'adapter à la gestion existante des résultats hors tendances et des investigations liées. Un autre aspect de l'adaptabilité dont il faut faire preuve, est de pouvoir anticiper la charge supplémentaire que la CPV induira sur les autres services, tout ceci en prenant en compte les moyens disponibles.

La démarche étant nouvelle au sein d'Excelvision FAREVA, il est également compliqué d'implémenter la démarche dans l'esprit des collaborateurs. Bien que des analyses de tendances existent dans certains services, le suivi de tendance et les outils statistiques ne sont pas très répandus en routine. La démarche est également relativement récente dans l'entreprise, ce qui limite le recul en termes d'attendu réglementaire. Cela induit également le fait qu'il n'existe pas réellement de standard applicable et/ou reconnu, ce qui amène à une diversité de démarches possibles ; à noter qu'elles restent néanmoins similaires dans les grandes lignes. Une difficulté supplémentaire intervient dans l'utilisation d'outils dits « Six Sigma » sur des procédés qui ne sont pas entièrement maîtrisés, ou lorsque les interactions en jeu ne sont pas suffisamment

comprises pour tirer pleinement parti des données de sorties générées. Par exemple, une connaissance insuffisante des interactions peut limiter la pleine exploitation des alertes des cartes de contrôle, pouvant ainsi entraver la recherche de solutions adéquates. Il convient également d'aborder toute la difficulté de l'utilisation d'outils statistiques et de pouvoir faire le lien avec la réalité des données du terrain. Cela amène par exemple, à reconsidérer certains aspects afin que cela importe une réelle plus-value opérationnelle.

6.2. Axes d'amélioration

Après avoir présenté les difficultés rencontrées, il est intéressant de se pencher sur les axes d'améliorations. Il se dégage deux axes majeurs que sont l'intégration transversale de la démarche CPV et l'amélioration de la stratégie.

Concernant l'intégration transversale, la première amélioration consiste à former les différents acteurs de la démarche afin de favoriser leur implication en expliquant en quoi consiste ce suivi via les outils statistiques et les opportunités que cela peut apporter. Cette formation constituera également un point d'entrée à une autre amélioration cruciale, qui est la construction du lien entre les différents acteurs. En effet la démarche de CPV, de par sa position, possède tous les atouts pour constituer un point central entre la Production, la Qualité, le Développement Industriel et l'Amélioration continue. Concernant cette dernière, un lien fort est amené à être forgé, car si l'objectif principal de la CPV est le maintien de l'état validé, un second objectif correspond à être un support de l'amélioration continue, notamment en objectivant la performance des procédés. Cela constitue une amélioration en soi, en mettant en place un indicateur pertinent de la performance des procédés de façon globale et relatif, afin par exemple d'identifier les procédés les moins performants, pouvant ainsi conduire à des actions d'amélioration. Enfin, un aspect plus global de l'intégration transversale est de développer le benchmark et la collaboration entre les différents sites du groupe Fareva, afin d'harmoniser les démarches tout en exploitant les expériences acquises.

L'autre axe d'amélioration correspond à l'amélioration de la stratégie, et se définit en intégrant plusieurs aspects afin de rendre plus efficace et pertinent le suivi des procédés. Cela pourrait être réalisé en ajoutant, en plus des tests à libération et des IPC, le suivi des Critical Process Parameters (CPP). Ces derniers correspondent aux paramètres critiques des différents équipements ayant un impact sur un élément définissant la qualité du produit. En plus de ces CPP, l'ajout des Critical Material Attribute (CMA) permettrait de faire le lien notamment entre

les résultats des tests sur les matières premières et leur impact sur la qualité du produit. Une autre amélioration de la stratégie passerait par l'intégration d'un suivi intra lot. En effet, cela ouvrirait la voie à une étude plus fine des variations du procédé au cours d'un même lot, offrant ainsi la possibilité d'identifier, par exemple, des problèmes n'intervenant qu'en fin de lot.

Si l'ensemble des points précédents correspond à l'intégration de nouveaux éléments, il est nécessaire également de renforcer l'existant, et plus précisément l'analyse de risque permettant de définir les éléments à suivre. En effet, afin de la rendre plus pertinente et représentative, l'ensemble des familles procédés doit être intégré. De plus, il est nécessaire d'acquérir plus de recul sur les facteurs de risques afin d'en identifier d'autres ou même de les redéfinir.

7. CONCLUSION

Au cours de cette thèse, l'ensemble d'une stratégie de démarche de Vérification Continue des Procédés a été proposée et discutée. Celle-ci s'inscrit dans un contexte particulier de sous-traitant pharmaceutique amenant à différentes difficultés et adaptations. Bien que cette stratégie réponde aux attendus réglementaires et à l'objectif de maintenir l'état validé des procédés, objectivée par l'utilisation d'outils statistiques, de nombreuses améliorations sont encore nécessaires afin de tendre vers l'excellence opérationnelle. Ainsi, cela démontre que l'implémentation d'une démarche CPV nécessite d'intégrer le contexte réglementaire et industriel, tout en s'adaptant aux systèmes déjà en place. De plus, il est important de souligner qu'une telle démarche prenant place de manière transversale dans l'organisation d'une société est à mettre en place de manière progressive, permettant ainsi de cultiver la vision de la maîtrise des procédés en profondeur et tout au long de la vie des produits.

THÈSE SOUTENUE PAR : Noam MOGALIA

TITRE :

DEPLOIEMENT DE LA DEMARCHE DE VERIFICATION CONTINUE DES PROCEDES AU SEIN D'UN
SOUS-TRAITANT PHARMACEUTIQUE DE MEDICAMENTS OPHTALMIQUES

CONCLUSION :

Au cours de cette thèse, l'ensemble d'une stratégie de démarche de Vérification Continue des Procédés a été proposée et discutée. Celle-ci s'inscrit dans un contexte particulier de sous-traitant pharmaceutique amenant à différentes difficultés et adaptations. Bien que cette stratégie réponde aux attendus réglementaires et à l'objectif de maintenir l'état validé des procédés, objectivée par l'utilisation d'outils statistiques, de nombreuses améliorations sont encore nécessaires afin de tendre vers l'excellence opérationnelle. Ainsi, cela démontre que l'implémentation d'une démarche CPV nécessite d'intégrer le contexte réglementaire et industriel, tout en s'adaptant aux systèmes déjà en place. De plus, il est important de souligner qu'une telle démarche prenant place de manière transversale dans l'organisation d'une société est à mettre en place de manière progressive, permettant ainsi de cultiver la vision de la maîtrise des procédés en profondeur et tout au long de la vie des produits.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 23/11/23

LE DOYEN DE LA
FACULTÉ DE PHARMACIE

LE DIRECTEUR / LA DIRECTRICE DE THÈSE

Pr Michel SÈVE

Dr Anne-Laure GIGNOUX

Pour la Présidente
et par délégation
Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SEVE

LE TUTEUR / LA TUTRICE UNIVERSITAIRE

Dr Luc CHOISNARD

8. Bibliographie

1. Dedhia, N. S. Six sigma basics. *Total Qual. Manag. Bus. Excell.* **16**, 567–574 (2005).
2. Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain. *ANSM*
<https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>.
3. Research, C. for D. E. and. Process Validation: General Principles and Practices.
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/process-validation-general-principles-and-practices> (2020).
4. Stratégie de validation des procédés et mise en application de l'Annexe 15 des BPF et des guidances FDA. Vérification continue des procédés (CPV). *A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie* <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/> (2019).
5. Technologie Blow-Fill-Seal - L'expertise Rommelag. <https://www.rommelag.com/fr/blow-fill-seal>.
6. 2.2.2.1. Shewhart control chart.
<https://www.itl.nist.gov/div898/handbook/mpc/section2/mpc221.htm>.
7. Nelson, L. S. The Shewhart Control Chart—Tests for Special Causes. *J. Qual. Technol.* **16**, 237–239 (1984).
8. Giebitz, A. Measurement of Process Capability: Cp, Cpk, Pp, Ppk, Probability Plotting, and Six Sigma *.
9. Editor, M. B. Process Capability Statistics: Cpk vs. Ppk.
<https://blog.minitab.com/en/process-capability-statistics-cpk-vs-ppk>.
10. Statistique d'Anderson-Darling. <https://support.minitab.com/fr-fr/minitab/21/help-and-how-to/statistics/basic-statistics/supporting-topics/normality/the-anderson-darling-statistic/>.
11. Droites de Henry et 'test du crayon gras'. <https://support.minitab.com/fr-fr/minitab/21/help-and-how-to/statistics/basic-statistics/supporting-topics/normality/normal-probability-plots-and-the-fat-pencil-test/>.

12. 1.3.5.11. Measures of Skewness and Kurtosis.
<https://www.itl.nist.gov/div898/handbook/eda/section3/eda35b.htm>.
13. Measures of Shape: Skewness and Kurtosis. <https://brownmath.com/stat/shape.htm>.
14. Methods and formulas for Individuals Chart. <https://support.minitab.com/en-us/minitab/21/help-and-how-to/quality-and-process-improvement/control-charts/how-to/variables-charts-for-individuals/i-mr-chart/methods-and-formulas/methods-and-formulas-for-individuals-chart/#control-limits>.
15. ICH guideline Q9 on quality risk management.
16. *PDA Technical Report No. 59 (TR 59) Utilization of Statistical Methods for Production Monitoring (single user digital version)*. (2012).



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 ».

M. Noam MOGALIA

DÉPLOIEMENT DE LA DÉMARCHE DE VÉRIFICATION CONTINUE DES PROCÉDÉS AU SEIN D'UN SOUS-TRAITANT PHARMACEUTIQUE DE MÉDICAMENTS OPHTALMIQUES

RÉSUMÉ :

La thèse « Déploiement de la démarche de vérification Continue des Procédés au sein d'un sous-traitant pharmaceutique de médicaments ophtalmiques » a pour objectif de présenter une stratégie pour la mise en place d'un suivi d'éléments critiques des procédés de fabrication des médicaments dans un cadre particulier. La Vérification Continue des Procédés est une démarche s'inscrivant dans les Bonnes Pratiques de Fabrication visant à suivre en continu les données critiques pour détecter toute variation inhabituelle et anticiper les dérives, assurant ainsi la qualité des médicaments. Elle repose sur l'utilisation d'outils statistiques tels que les cartes de contrôle et l'analyse de capacité/performance des procédés de fabrication. Cependant, son implémentation nécessite une réflexion approfondie et l'adhésion de toutes les parties prenantes, en s'inscrivant dans un système Qualité.

Après une présentation du contexte de sous-traitant pharmaceutique dans laquelle la démarche s'inscrit, ainsi qu'une revue des référentiels réglementaires essentiels, l'ensemble du processus proposé pour cette implémentation est donc discuté tout au long de cette thèse, en revenant sur les différents choix effectués pour chaque étape de la démarche. Ces différentes étapes passent par l'identification des éléments critiques à suivre, les outils statistiques utilisés, la stratégie de suivi de ces éléments et leur évaluation en termes de maintien de l'état validé. Enfin, un retour sur les difficultés rencontrées est présenté ainsi qu'une vision des axes d'améliorations à apporter afin de renforcer la stratégie de Vérification Continue des Procédés.

MOTS CLÉS :

Vérification Continue des Procédés ; Maitrise statistique du procédé ; Implémentation

SPÉCIALITÉ : Industrie