



ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2024-2025

N° (110)

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par **ROGER Paul** né le 3 juin 1998 à PARIS 13EME

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 20 DÉCEMBRE 2024

**De l'approche de validation traditionnelle à la vérification continue des
procédés : évolutions réglementaires, enjeux et implémentation sur un site de
production pharmaceutique.**

JURY

Président : Mme DAVID Stéphanie, Pharmacien MCU, Faculté de Pharmacie de TOURS

Membres : Mme VERGOTE Jackie, Pharmacien MCU, Faculté de Pharmacie de TOURS
Mme BELLEVILLE-VARACHAUD Charlotte, Pharmacien, Responsable des
laboratoires de contrôle, Les Laboratoires Servier Industrie (Gidy)

ANNEE : 2024 - 2025

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

16 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAULT	Gilles	IMMUNOLOGIE

33 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
OUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	Filière Officine
---------------	----------	------------------

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

GERBIER	Soledad	ANGLAIS
---------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

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.

Date : Le 20 décembre 2024

L'étudiant

M. Paul ROGER



Le Doyen de la Faculté

Professeur Denys BRAND

REMERCIEMENTS

Je tiens en premier lieu à remercier Madame Stéphanie DAVID pour avoir honoré la présidence de ma thèse. Merci également pour votre disponibilité et vos enseignements que j'ai reçus tout au long de mon cursus universitaire et qui ont contribué à la richesse de ma formation.

Merci également à Madame Jackie VERGOTE pour l'encadrement de mon travail de thèse. Merci pour le temps consacré à la relecture de mon travail qui a permis l'obtention d'un rendu qualitatif. Je vous remercie également pour vos cours dispensés à la Faculté.

Tout ce travail de thèse n'aurait jamais vu le jour sans l'accompagnement sans faille de Madame Charlotte BELLEVILLE-VARACHAUD. Charlotte, merci sincèrement pour ta présence, ton soutien et ton engagement aussi bien lors de mon stage de fin d'études que durant l'accomplissement de mon travail de thèse. Comme je te l'ai déjà dit, ce stage m'a été bénéfique à de nombreux égards. Formateur et challengeant, il a été propice à mon épanouissement professionnel. Je mesure la chance que j'ai eu de pouvoir découvrir un sujet qui m'a tant enthousiasmé : celui de la maîtrise des procédés et notamment du CPV dont j'ai décidé d'y consacrer ma thèse. Encore une fois, l'aventure Servier a été pour moi une expérience enrichissante et vectrice de belles opportunités. Tu as été une tutrice à l'écoute et investie dans le suivi de mes différents sujets, quand bien même tes responsabilités et contraintes d'emploi du temps auraient pu y présenter un frein. Et concernant ma thèse, ton investissement fut tout aussi remarquable. Merci Charlotte !

Je souhaiterais également remercier l'ensemble des mes anciens collègues de la branche de l'Assurance Qualité Procédés et du Pôle Procédés Industriels des Laboratoires Servier Industrie avec qui j'ai eu l'occasion de progresser durant mes projets de stage, dans une ambiance de travail agréable.

Merci particulièrement à Christophe FOUQUEREAU pour notre collaboration sur de nombreux sujets, dont le CPV. Tu m'as transmis avec pédagogie, bienveillance et passion de nombreuses connaissances et contribué à enrichir mes compétences techniques. Je garderai un très bon souvenir de ce stage aussi grâce à toi.

Un grand merci à Catherine PERDEREAU ainsi qu'à Anne RIGOULOT pour leur contribution à ce travail de thèse en ayant accepté de partager leur expérience sur le CPV.

Ecrire ces remerciements pour ma thèse de Pharmacie n'aurait aucun sens sans adresser ma reconnaissance éternelle à celui dont on me dit l'héritier ! Merci grand père, c'est à ta façon un peu grâce à toi que j'ai pu en arriver là aujourd'hui. Avec Mamie, vous avez toujours su vous montrer présents et nous pousser Pierre et moi à accomplir de belles choses. Je terminerai sur une citation qui m'a beaucoup inspiré : « Quand vous avez un travail à réaliser, confiez le à quelqu'un qui n'a pas le temps » (1).

Mes chers parents. Merci à vous pour votre soutien tout au long de mes études. J'espère que vous pouvez maintenant vous dire, que oui, ça valait le coup ! Je suis fier de ce que l'on a accompli et des obstacles qu'on a surmonté ensemble.

Pierrot, mon frèèèrre, oui tu as aussi ta place dans cette thèse. Profite, c'est ton heure de gloire. Ravi d'avoir pu partager une partie de mes années d'études à tes côtés, au manoir ! Je te souhaite le meilleur et je croise les doigts pour ton concours, et le permis !

Suzanne, merci à toi ma sœur pour tous ces bons moments qui ont pu me reconforter dans les moments de stress. Je te souhaite plein de bonheur avec Clément et Daphnée !

A Roul'z mon binôme de TP préféré. Désolé d'avoir parfois été un piètre coéquipier !

A mes amis, les dafts. Heureux d'avoir fait votre rencontre en deuxième année de Pharmacie. Aux bons moments passés et à ceux à venir. A vous de jouer pour la thèse !

Aux copains d'Albi. Merci pour ces 2 ans bien sympas passés à vos côtés, qui ont contribué à agrémenter favorablement ce cursus d'ingénieur. Je n'oublierai jamais nos excursions montagnarde et tunisienne.

A la Cam's bis, Océane et Wajdoun. Je suis content d'avoir pu partager ces quelques mois à Orléans avec vous. Vous avez été une belle surprise ! Hâte de me consacrer à plein d'autres choses avec vous, à Toulouse ou ailleurs !

Enfin, Mamie, je te dédie cette thèse. J'aurais aimé que tu sois là pour y assister.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	13
I. La validation des procédés de fabrication.....	15
I.1 La qualité des produits pharmaceutiques.....	15
I.2 Les référentiels réglementaires	18
I.2.1 La réglementation européenne	18
I.2.2 La réglementation américaine	19
I.2.3 Les lignes directrices ICH	20
I.3 Qu'est-ce que la validation des procédés ?	20
I.4 Pourquoi mener des validations ?	22
I.5 Les différents types de validation	24
I.5.1 La validation concurrente	25
I.5.2 La validation traditionnelle ou prospective.....	26
I.5.3 La vérification en continu du procédé	28
I.5.4 L'approche hybride	29
I.6 Le maintien de l'état validé des procédés de fabrication	29
I.6.1 La maîtrise des changements	30
I.6.2 La Revue Qualité Produit	31
I.6.3. La revalidation des procédés	34
II. Le suivi en continu des procédés tout au long du cycle de vie	35
II. 1 Les évolutions réglementaires.....	35
II.1.1 Le changement de paradigme avec ICH.....	35
II.1.2 L'approche Quality-by-Design	39
II.1.3 La vision d'ICH Q10 sur la stratégie de contrôle.....	45
II.1.4 La première apparition du CPV dans la réglementation, la FDA pionnière.....	48
II.1.5 La révision de l'annexe 15 des BPF	50

II.2 Les enjeux du déploiement du CPV pour les industriels	52
II.2.1 L'intégration du CPV au sein du système qualité pharmaceutique	52
II.2.2 La maîtrise statistique des procédés	54
II.2.3 Le CPV, outil de la performance au service d'une industrie intelligente	57
II.3 Quels sont les besoins des industriels pour assurer le déploiement du CPV ?	60
II.3.1 Etat des lieux du déploiement du CPV et des ressources à disposition.....	60
II.3.2 Les besoins en ressources humaines pour accompagner le changement	62
II.3.3 Les outils nécessaires pour déployer le CPV	64
III. Implémentation du CPV sur un site de production pharmaceutique	67
III.1 Le contexte du site A ayant fait l'objet de l'implémentation du CPV.....	67
III.2 La phase stratégique du déploiement du CPV	68
III.2.1 L'approche par spécificité de produits	70
III.2.2 L'approche généraliste par typologie de procédés	75
III.2.3 Comparaison des deux approches et discussion.....	77
III.3 La phase opérationnelle du déploiement du CPV	80
III.3.1 La collecte des données.....	80
III.3.2 La création des cartes de contrôle	81
III.3.3 Le principe de l'alerting	86
III.3.4 La génération des rapports du CPV en lien avec la RQP.....	88
III.4 Approche benchmarking du déploiement du CPV chez d'autres industriels.....	89
III.4.1 Entretien avec Catherine Perdereau	89
III.4.2 Entretien avec Anne Rigoulot	93
III.4.3 Discussion	96
CONCLUSION.....	100
BIBLIOGRAPHIE	102
ANNEXES.....	106

LISTE DES ABREVIATIONS

- ACP - Analyse des Composants Principaux
- AMM - Autorisation de Mise sur le Marché
- ANSM - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- API - Active Pharmaceutical Ingredient
- BI - Business Intelligence
- BPF - Bonnes Pratiques de Fabrication
- CAPA - Corrective and Preventive Action
- CC - Change Control
- CMA - Critical Material Attributes
- CPP - Critical Process Parameters
- CPV - Continued Process Verification
- CQA - Critical Quality Attributes
- CTD - Common Technical Document
- DOE - Design Of Experiments
- EMA - European Medicines Agency
- FDA - Food and Drug Administration
- ICH - international Council for Harmonisation
- IPC - In Process Control
- ISO - International Organization for Standardization
- ISPE - International Society for Pharmaceutical Engineering
- LCL - Lower Control Limit
- LSL - Lower Specification Limit
- MSP - Maîtrise Statistiques des Procédés
- OFAT - One Factor at A Time
- OMS - Organisation Mondiale de la Santé
- OOS - Out Of Specification
- OOT - Out Of Trend
- OPV - Ongoing Process Verification
- PAR - Proven Acceptable Range
- PAT - Process Analytical Technology

- PLS - Partial Least Squares
- QbD - Quality by Design
- QTPP - Quality Target Product Profile
- R&D - Recherche et Développement
- RACI - Responsible, Accountable, Consulted, Informed
- RQP - Revue Qualité Produit
- SAP - System Applications and Products in Data Processing – Marque déposée de progiciel de gestion intégrée de pilotage des procédés de production
- SPC - Statistical Process Control
- UCL - Upper Control Limit
- URS - User Requirement Specification
- USL - Upper Specification Limit
- VMP - Validation Master Plan

FIGURES ET TABLEAUX

<i>Figure 1. Organisation des modules du Dossier Technique Commun (5)</i>	<i>16</i>
<i>Figure 2. Etapes de la validation appliquées au cycle de vie du médicament (13)</i>	<i>30</i>
<i>Figure 3. Application des lignes directrices ICH dans la définition de la qualité du produit par l'approche QbD (modifiée à partir de (17))</i>	<i>38</i>
<i>Figure 4. Liens entre CMA, CPP, procédé de fabrication et CQA (modifiée à partir de (20))</i>	<i>40</i>
<i>Figure 5. Etapes de l'approche QbD (modifiée à partir de (21))</i>	<i>40</i>
<i>Figure 6. Représentation schématique des espaces de contrôle, de conception et de connaissance (modifiée à partir de (22)).....</i>	<i>42</i>
<i>Figure 7. Comparaison des stratégies de contrôle traditionnelle et de contrôle dynamique (Modifié à partir de (23)).....</i>	<i>44</i>
<i>Figure 8. Le produit et son procédé de fabrication tout au long du cycle de vie</i>	<i>49</i>
<i>Figure 9. Intégration du CPV dans le système qualité pharmaceutique (modifiée à partir de (25)).....</i>	<i>53</i>
<i>Figure 10. Configurations des outils PAT (38).....</i>	<i>65</i>
<i>Figure 11. Exemple d'une carte de contrôle</i>	<i>85</i>
<i>Figure 12. Fonctionnalisation des systèmes d'acquisition et de traitement des données dans le cadre de la surveillance des procédés.....</i>	<i>87</i>
<i>Figure 13. Fréquences et intérêts des différents processus du CPV au sein du site A ...</i>	<i>88</i>
 <i>Tableau 1. Comparaison des approches minimaliste et QbD selon ICH Q8 (modifié à partir de (14))</i>	 <i>45</i>
<i>Tableau 2. Le système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit au long du cycle de vie selon ICH Q10 ((10))</i>	<i>47</i>
<i>Tableau 3. Ressources pour le projet de déploiement du CPV sur le site A</i>	<i>68</i>
<i>Tableau 4. Listing des paramètres de procédé</i>	<i>72</i>
<i>Tableau 5. Evaluation du risque du PP sur les CQA et détermination des CPP</i>	<i>74</i>
<i>Tableau 6. Calcul du risque initial des CPP</i>	<i>75</i>
<i>Tableau 7. Paramètres obtenus via les différentes approches</i>	<i>79</i>
<i>Tableau 8. Les règles de Nelson (modifié à partir de (39)).....</i>	<i>83</i>
<i>Tableau 9. Comparaison du déploiement du CPV chez 3 industriels</i>	<i>99</i>

INTRODUCTION

Le médicament est un produit hautement réglementé, contrôlé et surveillé tout au long de son cycle de vie. Aussi, s'assurer de la qualité finale d'un médicament délivré à l'issue de chaque lot de production revêt aux yeux des industries et des autorités de santé d'une importance extrême afin de garantir la sécurité du patient en bout de chaîne. C'est le seul critère qui fait foi et qui devrait suffire à justifier toute prise de décision, quelle qu'elle soit.

Plusieurs outils permettent aujourd'hui d'atteindre des niveaux de maîtrise de la qualité du produit fini très satisfaisants. C'est notamment le cas des outils de validation des procédés qui vérifient et statuent sur la reproductibilité effective d'un procédé à délivrer un produit qui répond aux standards de qualité tels que définis dans l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de ce dernier.

Cependant, la réglementation décrite par les agences de sécurité sanitaire évolue depuis plusieurs années. L'intégration d'une approche de gestion des risques dans la façon de définir les processus d'assurance qualité fut davantage prise en compte dans l'édition des nouvelles recommandations et lignes directrices. Ce faisant, d'autres outils sont venus compléter et enrichir ces moyens dits classiques de validation des procédés.

En effet, le 6 février 2014 (2) marque le lancement par la commission européenne du projet de révision de l'annexe 15 des Bonnes Pratiques de Fabrication européennes (BPF) traitant des thématiques de qualification et validation des procédés. Initialement créée en 2001, cette annexe a été repensée afin de converger vers les recommandations de l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (Food and Drug Administration – FDA) en matière de validations des procédés.

Entrée en vigueur au 1^{er} octobre 2015 (3), la nouvelle version de l'annexe 15 introduit notamment la notion de suivi en continu des procédés de fabrication du médicament et demande aux industriels de se doter des moyens permettant d'en assurer le déploiement au sein de leurs sites de production. Cette approche fut d'abord présentée par la FDA sous le terme de Continued Process Verification (CPV) ou encore Ongoing Process Verification (OPV) dans sa ligne directrice publiée en 2011 : Process Validation: General Principles and Practices (4).

Ainsi, ce présent manuscrit sera composé en 3 parties principales. Premièrement, il conviendra, après de brefs rappels sur la qualité des produits de santé, de présenter ce qu'est la validation des procédés, quelle est son utilité et comment font les industriels pour valider les procédés de fabrication.

Cela permettra de mieux saisir et de mettre en lumière les évolutions réglementaires ayant mené à intégrer progressivement l'approche de suivi en continu des procédés qui sera traitée plus spécifiquement dans une seconde partie.

Enfin, une dernière partie viendra présenter le cas concret du déploiement du CPV chez un industriel tout en prenant le soin d'amener des éléments de comparaison avec d'autres approches stratégiques de déploiement au moyen d'une démarche benchmarking.

Partie I

La validation des procédés de fabrication

I.1 La qualité des produits pharmaceutiques

La notion de médicament est définie selon le code de la santé publique comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger, ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. » (5).

Il est composé d'un principe actif (Active Pharmaceutical Ingredient – API) d'origine chimique ou naturelle délivrant l'effet thérapeutique escompté et d'un ou plusieurs excipients sans effet thérapeutique visant à formuler le médicament et à en faciliter l'administration.

Ainsi, le médicament est un produit très encadré et réglementé car son utilisation a un impact direct ou indirect sur la santé humaine et animale. La notion de qualité du médicament est donc essentielle et est prise en compte dès les phases précoces de Recherche et Développement (R&D) du médicament. Par conséquent, la commercialisation d'un nouveau médicament est soumise à un processus d'évaluation extrêmement rigoureux réalisé par les agences de régulation du médicament.

Afin d'harmoniser les demandes d'AMM du médicament au niveau international, un document a été mis au point par les 3 principales agences mondiales du médicament que sont les agences européenne, américaine et japonaise dont cette dernière ne sera pas traitée ici. Il s'agit du document technique commun (Common Technical Document – CTD).

Sur la figure 1 représentant schématiquement le CTD sous la forme d'un triangle (6), il est à noter que ce document est divisé en plusieurs modules.

Ces derniers renseignent entre autres les données collectées durant les études cliniques et non cliniques menées pendant les phases de R&D pour démontrer l'efficacité, la sécurité et la qualité du médicament, autant d'éléments qu'il est crucial d'évaluer avant de pouvoir libérer un médicament sur le marché.

Par ailleurs, la présence d'un module entièrement dédié à la qualité du médicament, le module n°3, dénote aussi de l'importance de la prise en compte de cette thématique dès les phases de recherche. Ce module contient des informations sur le procédé de fabrication du principe actif et du médicament. Il détaille également le système de management de la qualité mis en place par l'industriel afin d'assurer la reproductibilité du procédé de fabrication.

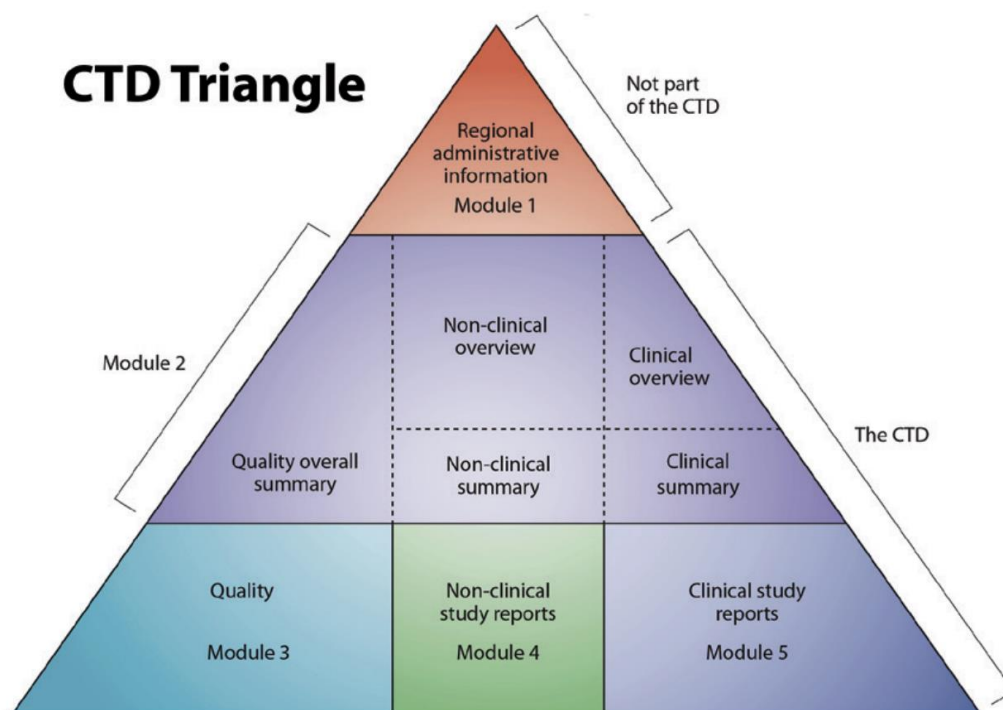


Figure 1. Organisation des modules du Dossier Technique Commun (6)

Définir la qualité des produits pharmaceutiques revient donc à s'assurer de la réunion de toutes les conditions permettant d'assurer l'efficacité et la sûreté d'utilisation du médicament pour le patient. Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), ces conditions reposent sur plusieurs piliers fondamentaux (7) :

- L'évaluation et l'homologation des médicaments

L'existence d'une réglementation pharmaceutique nationale permet d'évaluer la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament en amont de leur autorisation de mise sur le marché.

- Le respect des bonnes pratiques de fabrication

La mise en application de ce recueil de normes propre à chaque pays permet de garantir que le médicament est fabriqué dans le respect des standards de qualité attendus dans le milieu industriel. La formation du personnel est également un élément clé dans le respect des BPF.

- La mise en place d'une politique de contrôle de la qualité

De la réception des matières premières jusqu'à la libération du lot de médicaments, le contrôle de la qualité est essentiel. Ceci passe notamment par le respect de la pharmacopée européenne et le recours aux tests simplifiés pour l'identification des substances pharmaceutiques.

- La certification de la qualité des produits pharmaceutiques

L'OMS a défini le principe de certification afin de garantir le respect des normes de qualité des médicaments. A ce titre, à chaque fois qu'un lot de médicaments est produit, ce lot est certifié par une personne qualifiée qui va s'assurer du bon respect des BPF lors de la mise en œuvre du lot. Cette personne assurera également la revue de toutes les composantes de la qualité du produit tel que définies dans le dossier d'AMM.

Une personne qualifiée désigne une personne justifiant d'une formation adaptée, comme par exemple un pharmacien, chimiste, biologiste etc. et d'un bon niveau de connaissances et de compétences en réglementation pharmaceutique.

A ce titre, une fois le processus de certification du lot effectué, le médicament pourra être libéré, c'est-à-dire que son statut de mise en quarantaine est levé et qu'il peut quitter l'établissement pharmaceutique dans lequel il a été produit. La libération du lot est une opération qui peut être réalisée par une personne sans formation scientifique nécessaire et vise simplement à s'assurer que la certification du lot a été réalisée en amont.

Le principe de certification présente également un avantage pour les produits commercialisés à l'international. En effet, ce processus permet aussi de faciliter la communication entre les pays importateurs et exportateurs.

I.2 Les référentiels réglementaires

Puisqu'assurer la qualité des médicaments s'appuie sur le respect de normes et recommandations, il est essentiel de présenter les principaux référentiels réglementaires en vigueur. De manière assez générale, il faut considérer deux approches dans la réglementation pharmaceutique. L'approche européenne et l'approche américaine. L'approche japonaise ne sera pas abordée ici.

I.2.1 La réglementation européenne

Au niveau européen, la commission européenne se charge d'harmoniser l'ensemble de la réglementation du médicament pour ses états membres qu'elle rassemble dans un référentiel nommé EudraLex se composant de 10 volumes détaillés en annexe 1.

Dans le cadre de la vérification continue des procédés, le contenu d'intérêt du référentiel EudraLex se situe particulièrement au sein du volume 4 traitant des bonnes pratiques de fabrication.

Ce dernier se compose de 3 parties principales traitant respectivement des exigences de base applicables aux médicaments, substances actives utilisées comme matières de départ et documents relatifs aux BPF. Ces parties sont complétées par 21 annexes. Parmi ces dernières, l'annexe 15 traite des activités de qualification et validation en industrie et intègre également la notion de CPV.

Par ailleurs, l'agence européenne du médicament (European Medicines Agency - EMA) propose des lignes directrices, qui sont donc des recommandations, en complément de l'application des bonnes pratiques de fabrication. Cette agence est chargée de

l'évaluation scientifique des dossiers d'enregistrement des médicaments avant leur autorisation de mise sur le marché.

A ce titre, l'EMA propose une ligne directrice sur la validation des procédés destinée à « relier le développement du produit et celui du procédé garantissant la validation du procédé de fabrication pour la mise sur le marché et le maintien du procédé sous contrôle pendant la production commerciale de routine » (8).

Il faut garder à l'esprit que la validation s'intègre tout au long du cycle de vie du médicament. Aussi, cette recommandation s'applique essentiellement durant la phase de développement et de soumission réglementaire du médicament. Au-delà, toutes « les exigences relatives aux BPF pour la validation du procédé continuent tout au long du cycle de vie du médicament » (8).

1.2.2 La réglementation américaine

La réglementation américaine repose sur l'application du titre 21 du code des règlements fédéraux (*code of federal regulation - Title 21*). Ce guide est structuré en 3 chapitres décrivant la réglementation en matière de médicaments et nourriture applicable par les agences fédérales américaines ciblées.

- Le chapitre 1 s'applique à l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (*Food and Drug Administration*).
- Le chapitre 2 s'applique à l'agence de lutte antidrogue (*Drug Enforcement Administration*).
- Le chapitre 3 s'applique à l'agence de lutte contre l'usage de drogues illicites (*Office of National Drug Control Policy*).

Le chapitre 1 décrit notamment les bonnes pratiques de fabrication américaines. Cependant, les aspects de validation des procédés sont détaillés dans la ligne directrice Process Validation: General Principles and Practices.

I.2.3 Les lignes directrices ICH

Ces deux approches réglementaires se sont enrichies au fil des années de concepts abordés dans les recommandations de *l'International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*, représentées par l'acronyme ICH.

Il s'agit d'un groupe d'experts proposant des lignes directrices visant à harmoniser les pratiques réglementaires entre la zone européenne, américaine et japonaise. Parmi ces lignes directrices, ICH Q8, Q9 et Q10 donnent des recommandations respectivement en matière de développement pharmaceutique, de gestion du risque qualité et de système qualité.

I.3 Qu'est-ce que la validation des procédés ?

Valider un procédé, de quelque nature qu'il soit : de fabrication, de nettoyage, de conditionnement, etc. permet de s'assurer qu'à l'issue du procédé, un produit conforme du point de vue de sa qualité soit obtenu. Il sera plus opportun de se concentrer tout au long de cette thèse sur les procédés de fabrication du médicament.

La validation doit permettre de conclure en la répétabilité du procédé à donner un produit identique ou en d'autres termes de limiter au maximum la variabilité découlant du procédé.

C'est ainsi garantir d'une part que la variation de l'ensemble des paramètres qui constituent le procédé est sous contrôle, et d'autre part que la résultante du procédé l'est également. Ces éléments permettent in fine de maintenir les procédés sous contrôle, en ayant recours à la démonstration statistique. La dénomination la plus commune est celle de maîtrise statistique des procédés.

Ainsi, selon l'annexe 15 des BPF, la validation du procédé est définie comme l'ensemble des « informations documentées attestant que le procédé, utilisé dans le cadre des paramètres établis, est capable de fonctionner efficacement et de manière reproductible

pour produire un médicament répondant aux spécifications et caractéristiques qualitatives préalablement déterminées » (8).

Ces spécifications et caractéristiques englobent les attributs de qualité critiques du médicament (Critical Quality Attributes – CQA) que sont l'ensemble de ses propriétés physico-chimiques, biologiques et microbiologiques devant être contrôlés quantitativement dans des limites pré établies. Cela peut être par exemple le dosage en principe actif.

Ces CQA sont parfois difficiles à mesurer en cours de production. Aussi, il est possible de le faire indirectement en évaluant le bon déroulé de toutes les étapes du procédé de fabrication puisqu'il est admis que nombre de paramètres du procédé ont un impact sur les CQA. Ils seront alors désignés comme paramètres critiques du procédé (Critical Process Parameters – CPP).

Il est ainsi aisé de comprendre que la validation des procédés est un processus documenté faisant appel notamment à des protocoles et rapports de validation venant amener la preuve que le procédé répond à toutes ces attentes précédemment énoncées.

Par ailleurs, concernant également des aspects documentaires liés à la validation, l'ensemble des activités rentrant dans le cadre de la validation prévues généralement sur l'exercice comptable doivent figurer parmi un programme de validation décrit dans le plan directeur de validation (Validation Master Plan – VMP). Ce dernier définit en outre le système de validation en vigueur dans l'entreprise et explicite la stratégie de validation.

En revanche, à ce stade, la validation se distingue de la vérification des procédés. En effet, la validation permet de prouver statistiquement que le procédé délivrera en routine un produit conforme aux attendus de qualité.

Cette approche comporte nécessairement une part d'incertitude dont il est possible de s'affranchir par la vérification des procédés permettant, comme son nom l'indique, de vérifier la conformité des paramètres à l'issue du procédé. Par exemple, les contrôles en cours de production (In Process Control – IPC) font partie d'une approche de vérification qui permet d'assurer la conformité de la résultante du process.

1.4 Pourquoi mener des validations ?

La validation des procédés est un processus clé du monde de l'industrie pharmaceutique qui est non seulement imposé par les agences de régulation du médicament à l'échelle mondiale, mais aussi nécessaire devant le niveau de complexité croissant des procédés de fabrication en parallèle du niveau de qualité exigé du médicament.

Ces exigences remontent aux années 1970 suite à un scandale sanitaire constaté et relié à un défaut de stérilisation finale d'ampoules injectables de dextrose. Aussi, en mars 1972, 5 patients sont morts à l'hôpital de Devonport en Angleterre après avoir reçu l'administration de solutés de dextrose contaminés (9).

Ainsi, valider les procédés de fabrication ne représente pas seulement qu'un enjeu réglementaire mais illustre aussi une problématique de santé publique car cette opération est cruciale pour assurer la qualité du médicament produit, et donc la sécurité de l'utilisateur, à savoir le patient.

De plus, il est crucial de rappeler les enjeux économiques qui résident dans la production d'un lot donné de médicaments. Or comme bien souvent dans le milieu industriel, la qualité est synonyme de performance et donc de coût. Et comme le médicament n'est pas un produit comme les autres, un défaut de qualité observé sur un produit peut mener à la destruction du lot tout entier, débouchant aussi bien sur des retentissements économiques que de potentiels problèmes d'approvisionnement du marché.

De ce fait, les industriels ont aussi recours à des certifications pour garantir aux clients, consommateurs, donneurs d'ordre et autorités l'assurance de la qualité dans les processus identifiés dans leurs organisations. Cela est aussi le moyen pour l'entreprise d'asseoir sa crédibilité face à la concurrence et de maintenir un bon niveau de réputation vis-à-vis des personae identifiés ci-dessus. Ces certifications sont attribuées en s'assurant du respect de normes reconnues internationalement.

Parmi ces dernières, la norme de l'Organisation Internationale de Normalisation (International Organization for Standardization - ISO) - ISO 9001:2015 représente un guide largement utilisé dans les industries du monde entier et en particulier dans l'industrie pharmaceutique. Cette norme donne des recommandations en matière

d'organisation et de management notamment pour l'instauration d'un système de management de la qualité dans les entreprises.

Selon le chapitre 8 traitant de la réalisation des activités opérationnelles, « la maîtrise du processus de conception et de développement doit assurer qu'une validation est réalisée pour s'assurer que le produits et services résultants sont aptes à satisfaire aux exigences pour l'application spécifiée ou l'usage prévu. » (10).

En outre, « l'organisme doit mettre en œuvre des conditions maîtrisées pour la production et la prestation de service. Les conditions maîtrisées doivent comprendre la validation, et les validations périodiques de tout processus de production [...] à obtenir les résultats planifiés, lorsque les éléments de sortie ne peuvent pas être vérifiés par une surveillance ou une mesure effectuée à postériori. » (10).

Dès lors, force est de constater que les moyens de production du médicament, que sont les installations, les équipements, les procédés de fabrication, utilités et matières premières sont autant d'éléments représentant une criticité élevée sur la qualité du produit. La validation s'inscrit ainsi dans un processus d'assurance de la qualité qui est pris en compte dès les phases de développement du médicament afin de maîtriser l'ensemble des étapes du procédé de fabrication et in fine la qualité finale du produit.

Par ailleurs, les BPF incluent un chapitre dédié aux opérations de production : le chapitre 5 (11). Ce dernier définit dans un paragraphe intitulé validation les champs d'action de la validation une fois le médicament entré en production de routine.

- 5.23. « Les études de validation doivent conforter les bonnes pratiques de fabrication ; elles doivent être menées conformément à des procédures définies. Les résultats et les conclusions doivent être consignées. » (11).
- 5.24. « Lors de l'adoption d'une nouvelle formule de fabrication ou d'une nouvelle méthode de préparation, il convient de démontrer qu'elle satisfait à la production de routine et que le processus choisi, avec les produits et le matériel prévus, donne systématiquement un produit de la qualité requise. » (11).
- 5.25. « Il convient de valider toute modification importante du processus de fabrication, y compris au niveau du matériel ou des produits, lorsque cette

modification peut affecter la qualité du produit ou la reproductibilité du processus. » (11).

- 5.26. « les procédés et les procédures doivent être périodiquement soumis à une nouvelle validation critique en vue de confirmer leur aptitude à conduire aux résultats escomptés. » (11).

Ces paragraphes décrivent la validation comme une activité permettant la compliance réglementaire des industriels en démontrant la reproductibilité effective des procédés.

Dans le cadre d'un changement d'un processus en cours de production, qu'il s'agisse d'une matière première, d'une méthode, d'un procédé ou d'un équipement, une validation devrait être envisagée si la criticité sur le produit finale est mise en évidence au cours d'une analyse de risque.

Le chapitre 5 insiste aussi, sans définir la temporalité, sur la notion de revalidation périodique des procédés afin de prévenir l'obsolescence du procédé et par ailleurs de la stratégie de validation.

1.5 Les différents types de validation

Dans la nouvelle version de l'annexe 15 des BPF, il est indiqué que la validation rétrospective n'est plus une approche acceptable. Il s'agit d'un type de validation qui s'appuie sur des données enregistrées sur une certaine période de mise en application du procédé afin de prouver la robustesse de ce dernier.

Ce faisant, comment valider les procédés de fabrication et quelles sont les nouvelles recommandations ?

De manière générale, la validation repose sur la production de lots de médicaments sur lesquels est vérifiée la conformité des paramètres du procédé de fabrication et des attributs de qualité critiques. L'ensemble des données est compilé afin d'estimer la capacité du procédé de fabrication.

La capacité est un anglicisme issu du mot capability, qui au sens commun s'apparente à la capacité, au fait de pouvoir faire quelque chose (12). Amartya Sen, économiste et

philosophe indien illustre cette notion par cette citation : « *une personne handicapée avec le même ballot de marchandise peut être aussi riche qu'une autre, mais manque cependant de la capacité de se déplacer librement et de réussir d'autres fonctionnements qui sont affectés par son handicap* » (13).

Appliquée au milieu industriel, la capabilité, souvent appelée capabilité machine par abus de langage, est ainsi la capacité du processus, en l'occurrence le procédé de fabrication, à répondre aux exigences demandées. Ces exigences sont notamment le maintien sous contrôle des CPP et des CQA précédemment décrits.

D'autre part, la capabilité permet de mesurer la performance globale du processus donné. Une attention particulière sera apportée au chapitre II.2.2 de cette thèse pour définir les outils statistiques utilisés à cet effet, dans le cadre de la maîtrise statistique des procédés.

Toujours est-il que plusieurs approches existent pour exécuter les validations et in fine estimer la capabilité du procédé. La commission européenne définit 4 approches de validation des procédés qui diffèrent majoritairement en fonction du moment où est réalisée cette dernière.

I.5.1 La validation concurrente

Une validation concurrente désigne une validation effectuée en aval de la phase de production de routine du médicament. Elle est définie aux paragraphes 5.16 à 5.17 de l'annexe 15 des BPF comme une « validation effectuée dans des circonstances exceptionnelles, justifiée par des bénéfices significatifs pour le patient, le protocole de validation étant exécuté en même temps que la commercialisation des lots de validation. » (8).

Dans les faits, le programme de validation est retardé par une dérogation demandée auprès de l'agence réglementaire nationale. En France il s'agit de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) qui donnera ou non son accord pour que le médicament soit produit sans que la validation n'ait été terminée.

En réalité, ce type de procédure est assez rare et s'applique généralement dans le cas où un médicament innovant fait l'objet d'une procédure d'accélération de mise sur le marché telles que l'Autorisation Temporaire d'Utilisation ou l'Autorisation d'Accès Précoce. Dans les deux cas, les médicaments n'ont pas obtenu d'AMM et ces procédures permettent la mise en production du médicament à titre exceptionnel.

Ces procédures sont accordées selon l'évaluation du rapport bénéfice risque pour le patient. Ce rapport bénéfice risque sera par exemple considéré comme élevé dans le cas où aucune autre alternative n'existe pour soigner la pathologie désignée et par présomption de l'efficacité et de la sécurité du médicament innovant.

La validation concurrente, qui permet de produire un lot de médicaments sans validation aboutie ne dispense cependant pas de libérer ce lot sans prendre toutes les précautions nécessaires afin de garantir la réunion des exigences de qualité. Ainsi, un nombre suffisant de données doit être collecté et analysé afin de prouver l'uniformité des attributs de qualité critiques au sein du lot, venant appuyer la certification du lot.

Outre mesure l'achèvement du programme de validation après la libération sur le marché des lots de validation, le principe de la validation concurrente reste le même que la validation traditionnelle détaillée ci-après et reprenant les paragraphes 5.18 à 5.21 de l'annexe 15 des BPF.

I.5.2 La validation traditionnelle ou prospective

Telle que définie dans l'annexe 15 des BPF, la validation traditionnelle ou prospective est une « validation effectuée avant la production de routine des produits destinés à la vente. » (8) et repose sur une « approche de développement du produit au cours de laquelle les points et les gammes de fonctionnement établis pour les paramètres du procédé sont définis pour assurer la reproductibilité. » (8).

La validation traditionnelle s'apparente donc à la forme classique de validation, celle qui est le plus couramment utilisée dans le processus de validation des procédés. C'est-à-

dire qu'elle conditionne la mise en production du médicament, une fois que la capacité du procédé a été prouvée.

L'annexe 15 des BPF renseigne sur différents éléments à prendre en compte lorsqu'une validation traditionnelle est effectuée.

D'une part, comme souligné en préambule de cette partie, qu'un « certain nombre de lots du produit fini sont fabriqués dans des conditions de routine pour confirmer la reproductibilité » (8).

Ce nombre est déterminé afin de pouvoir mesurer les tendances et variations des paramètres du procédé. Ainsi, un nombre de données suffisant est de rigueur et exige par conséquent autant de lots que nécessaires à leur génération. C'est à l'industriel de statuer sur ce nombre de lots tout en le justifiant. Généralement, un minimum de 3 lots de taille commerciale fabriqués consécutivement est jugé suffisant pour effectuer une validation.

En outre, la validation repose sur l'existence d'un protocole de validation détaillant ainsi ce nombre de lots et les CPP et CQA du produit qu'il permettra de valider durant ce processus. La validation de ces paramètres et attributs nécessite la définition de critères d'acceptation objectifs.

Il est nécessaire de justifier ces choix notamment en faisant référence aux données issues du développement du procédé et au niveau de connaissances disponible sur le produit.

Toujours selon l'annexe 15 des BPF, un protocole de validation doit renseigner un minimum d'informations listé en annexe 2 de ce document. La liste des éléments requis dans un protocole de validation comporte toutes les informations nécessaires à la compréhension du procédé de fabrication et de ses caractéristiques (CPP, CQA, paramètres non critiques), à l'identification des lots mis en œuvre et équipements utilisés, à la justification du plan d'échantillonnage et IPC à réaliser ainsi que des méthodes d'analyses employées pour valider les critères d'acceptation définis.

Les validations sont exécutées en référençant les lots, IPC et observations dans un dossier de suivi de lots de validation.

Si toutes ces conditions sont réunies, alors les lots de validation pourront être libérés puis certifiés par un processus décrit dans le protocole.

La libération effective des lots sur le marché sera autorisée une fois le processus de validation terminé et approuvé par la ou les personne(s) désignée(s) responsable(s). Cette approbation est conditionnée par la rédaction et la signature des différentes parties d'un rapport de validation, qui reprend les éléments clés du protocole de validation et résultats associés à l'issue de la validation.

I.5.3 La vérification en continu du procédé

Une alternative à la validation a récemment été admise pour les nouveaux produits développés selon une approche de qualité par la conception (Quality by Design – QbD) qui intègre la gestion du risque. La définition apportée par l'annexe 15 des BPF indique la vérification en continu du procédé, également appelée vérification constante du procédé comme une : « information documentée que le procédé demeure dans un état de surveillance pendant la fabrication commerciale. » (8) et comme une « approche alternative à la validation du procédé où les performances du procédé de fabrication sont surveillées et évaluées en permanence. (ICH Q8) » (8).

Comme son nom l'indique, la vérification en continu des procédés se distingue de la philosophie originelle de la validation car il s'agit d'un processus de vérification. Ainsi, cette stratégie vient supplanter le niveau de maîtrise des procédés par rapport à une simple validation. En effet, la vérification assure le contrôle à tout instant des paramètres critiques du procédé et des résultantes de ce dernier à savoir leur impact sur les CQA. C'est bien pour cela que la notion d'état de surveillance est employée.

Cette approche remplace la validation classique précédemment décrite, à condition que la stratégie de contrôle soit établie durant les phases de développement du procédé de fabrication, et que cette stratégie justifie un niveau de maîtrise du procédé adéquat par un nombre suffisant de données générées.

A cet effet, des outils statistiques et d'analyse du procédé en temps réel sont absolument nécessaires afin de traiter les données générées en temps réel. Une révision systématique de la stratégie de vérification doit aussi être incluse puisqu'elle se substitue entièrement à la validation, et n'est pas vue ici comme un complément à la validation initiale.

I.5.4 L'approche hybride

L'approche hybride vise à exercer un compromis entre l'approche de vérification en continu du procédé et la validation traditionnelle.

Telle que définie dans l'annexe 15 des BPF, elle est utilisée pour des produits historiques validés selon une approche traditionnelle et permet d'assurer ultérieurement le maintien de l'état validé de ces produits par l'approche de vérification en continu des procédé lorsque « les connaissances du produit et la compréhension du procédé issues de l'expérience de fabrication et des données historiques du lot sont suffisantes » (8).

I.6 Le maintien de l'état validé des procédés de fabrication

Tel que décrite auparavant, la validation des procédés est la première étape à mener lorsqu'un produit passe de la phase d'industrialisation à la phase de mise en production. Bien qu'il s'agisse d'un processus défini dès les phases de développement puis initié lors du lancement du produit, c'est-à-dire à ses premiers instants de production d'un point de vue de son cycle de vie, il n'en demeure pas moins que la validation du procédé est menée pour couvrir l'entièreté de la phase de commercialisation du produit.

Le cycle de vie du médicament peut être défini selon différentes phases (figure 2) (14) auxquelles viennent s'imbriquer les étapes de validation. La planification et la définition des besoins liés à la validation sont pris en compte dès les phases de développement du procédé. Ce sont les spécifications des exigences des utilisateurs, les patients, (URS – Users Requirements Specification) qui permettent de définir ces besoins au travers des

CQA . La validation est ensuite définie pour répondre à ces besoins puis est effectuée. La phase d'utilisation correspond à la vie du produit une fois la validation effectuée. Or cette phase est celle qui correspond à la plus longue durée du cycle de vie du médicament avant sa cessation de commercialisation.

Aussi, il est nécessaire d'assurer que la validation menée initialement est toujours applicable des mois ou des années après le lancement du produit. C'est pourquoi différents outils utilisés dans une approche d'assurance de la qualité viennent documenter et appuyer le maintien de l'état validé des procédés de fabrication.

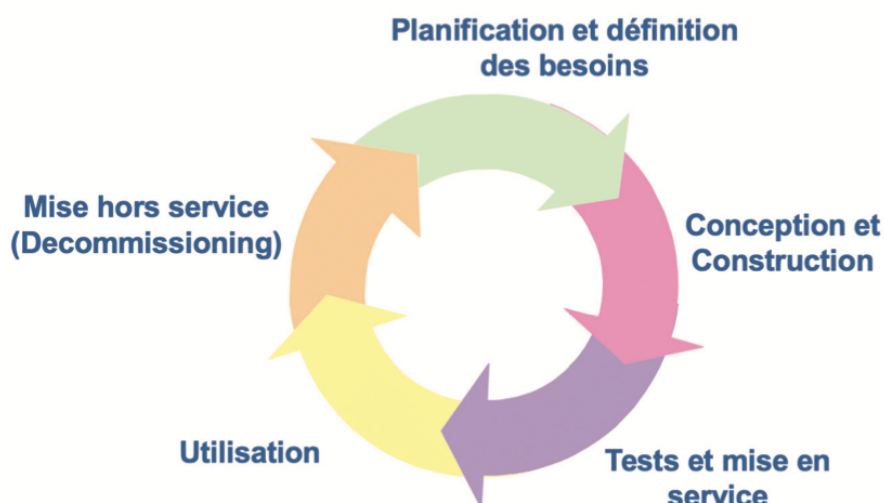


Figure 2. Etapes de la validation appliquées au cycle de vie du médicament (14)

I.6.1 La maîtrise des changements

La maîtrise des changements, également nommée contrôle des changements (Change Control – CC) est définie par l'annexe 15 des BPF comme un « système formel par lequel les représentants habilités des disciplines concernées révisent les changements proposés ou réels susceptibles d'affecter le statut de validation des installations, des systèmes, des équipements et des procédés. L'objectif est de déterminer la nécessité de prendre des mesures pour garantir et documenter le maintien de l'état de validation du système. » (8).

Un changement peut désigner toute caractéristique impactant de manière critique ou non la qualité du produit délivré à l'issue du procédé de fabrication si cette caractéristique fait l'objet d'une quelconque modification. Cela peut par exemple être le cas d'un changement de matière première, d'utilités, d'équipement de production, de méthode, de taille de lot etc.

Une soumission de variation réglementaire du dossier d'AMM auprès de l'ANSM peut entraîner un CC en fonction de la caractéristique visant à varier. Une extension d'indication du médicament par exemple n'entraînera pas nécessairement de CC puisque cette composante n'influence pas le déroulement du procédé de fabrication en tant que tel et qu'il s'agit du même produit. En revanche, en citant toujours le même exemple, si cette variation implique un changement du dosage en principe actif pour la nouvelle indication, alors cette modification suscitera l'ouverture d'un processus de CC.

Par ailleurs, en prenant le chemin inverse, un changement peut également conduire à une demande de variation réglementaire auprès des autorités de santé, si ce changement concerne une caractéristique mentionnée et définie dans le dossier d'AMM.

Dans tous les cas, le processus de maîtrise des changements passe par une étape d'analyse des risques visant à identifier les potentiels impacts de ces changements sur la qualité du produit et la répétabilité du procédé de fabrication.

C'est à l'issue de cette analyse des risques ayant permis de définir les impacts qualité qu'il sera possible de statuer ou non sur le maintien de l'état validé. Au cas où la validation serait remise en question, il sera ainsi nécessaire de procéder à une nouvelle validation.

I.6.2 La Revue Qualité Produit

la Revue Qualité Produit (RQP) est la compilation de toutes les données issues de la fabrication des lots d'un médicament produits sur une période donnée. Il s'agit au même titre que la validation d'une activité obligatoire qui fait son apparition en France dans les BPF en 2009.

Cette notion est inscrite dans le premier chapitre des BPF traitant du système qualité dans une section entièrement dédié à la RQP (11). Ce processus y est décrit comme la réalisation « des revues qualité régulières périodiques ou continues de tous les médicaments autorisés, y compris ceux seulement destinés à l'exportation » (11) devant « être menées afin de vérifier la répétabilité des procédés existants, la pertinence des spécifications en cours pour les matières premières et les produits finis, de mettre en évidence toute évolution et d'identifier les améliorations pour les produits et les procédés. » (11).

Également appelée Revue Qualité Périodique ou parfois *Annual Product Review* en anglais, la notion de fréquence est aussi intimement liée à cette revue. Les BPF indiquent que « de telles revues doivent normalement être menées et documentées chaque année et prendre en compte les revues précédentes. » (11).

Ainsi, en général, un maximum de 12 mois de données est collecté, analysé puis présenté dans une revue pour la majorité des produits. Dans le cas d'un nombre très faible de lots produits sur une année, moins de 5 par exemple, il peut être admis la prise en compte de lots produits sur la période antérieure.

A minima, les RQP doivent en accord avec les BPF contenir les éléments suivants :

- « I. Une revue des matières premières et des articles de conditionnement utilisés pour le produit, notamment ceux provenant de nouvelles sources d'approvisionnement, et en particulier la revue de la traçabilité de la chaîne d'approvisionnement des substances actives ;
- II. Une revue des contrôles en cours de fabrication critiques et des résultats de contrôle des produits finis ;
- III. Une revue de tous les lots non conformes aux spécifications établies ainsi que les investigations correspondantes ;
- IV. Une revue de toutes les déviations significatives et des non-conformités, des investigations correspondantes et de l'efficacité des actions correctives et préventives prises en conséquence ;
- V. Une revue de tous les changements intervenus sur les procédés ou sur les méthodes d'analyse ;

- VI. Une revue des variations d'autorisation de mise sur le marché déposées, octroyées ou refusées y compris celles de dossiers pour les pays tiers (exportation seulement) ;
- VII. Une revue des résultats du programme de suivi de stabilité et de toute dérive de tendance ;
- VIII. Une revue de tous les retours, les réclamations et les rappels liés à des problèmes de qualité des produits ainsi que les investigations correspondantes ;
- IX. Une revue de la pertinence de toute autre mesure corrective antérieure relative au procédé de fabrication ou aux équipements ;
- X. Dans le cas de nouvelles autorisations de mise sur le marché et de variations, une revue des engagements pris après mise sur le marché ;
- XI. Le statut de qualification des principaux équipements et utilités tels que les systèmes de traitement d'air, de production et de distribution d'eau ou de gaz comprimés, etc. ;
- XII. Une revue des contrats et/ou cahiers des charges techniques tels que décrits au chapitre 7 afin de s'assurer qu'ils sont à jour. » (11).

Ces éléments constituant la RQP permettent d'avoir une vision de la globalité de la production et du contrôle d'un médicament sur une période donnée au moyen d'un document approuvé. La RQP a pour vocation de :

- Démontrer la maîtrise du procédé et statuer sur le maintien de l'état validé
- Détecter les tendances sur les paramètres de production et anticiper certaines dérives
- Envisager, le cas échéant, des changements sur le procédé de fabrication, de méthode de contrôle ou de spécifications du produit.

La RQP contribue à l'amélioration continue de la qualité en tant qu'outil d'évaluation des procédés et de définition des actions à mener si nécessaire.

I.6.3. La revalidation des procédés

La validation du procédé s'inscrit tout au long du cycle de vie du médicament et n'est pas un évènement temporel ayant vocation uniquement à développer le procédé de fabrication.

En effet, il est nécessaire de garantir le maintien de l'état validé des procédés tout en s'assurant que le programme de validation mené initialement est encore pertinent et applicable des années après.

La revalidation périodique est ainsi une approche qui permet de retester intégralement le programme de validation en procédant une nouvelle fois à la validation des procédés. Cependant, la réglementation américaine et européenne ne définit pas clairement ce processus et c'est bien souvent à l'industriel de définir sa stratégie de revalidation. A cet effet, le choix de la fréquence des revalidations périodiques revient à l'industriel. En général, la revalidation périodique est menée tous les 5 ans.

Le besoin de mener une revalidation peut aussi être exprimé suite au processus de CC ou de RQP. En effet, pour le premier cas, si la criticité du changement sur le produit est telle que le statut validé du procédé de fabrication est compromis, alors il convient de mener une revalidation. Dans le deuxième cas, si la RQP montre des dérives du procédé de fabrication ou ne permet pas de conclure en la reproductibilité du procédé, alors des actions seront à mettre en place sur ce dernier impliquant de fait une revalidation.

Toujours est-il que la revalidation périodique, celle qui est prévue et planifiée tous les x ans, peut être également modulée dans sa fréquence de mise en place en fonction de la volumétrie du produit et de la criticité du procédé de fabrication de ce dernier.

Par ailleurs, le développement de l'approche de vérification continue des procédés ouvre une nouvelle voie en matière de maintien de l'état validé des procédés et pourra à terme supplanter la revalidation périodique par le niveau de maîtrise des procédés qu'elle procure.

Partie II

Le suivi en continu des procédés tout au long du cycle de vie

II. 1 Les évolutions réglementaires

L'instauration dans les sites de production pharmaceutique de systèmes de Vérification Continue des Procédés (CPV) ou suivi en continu des procédés (OPV) se déploie progressivement au fil des ans. Ce déploiement est le fruit de nombreux travaux réalisés depuis une vingtaine d'année par les différentes organisations et agences réglementaires qui visent à améliorer de manière constante le niveau de qualité des industries pharmaceutiques.

Ainsi, les recommandations et exigences réglementaires ont évolué. Ces évolutions sont à mettre en parallèle du développement technologique exponentiel depuis le début du XXIème siècle ainsi qu'à une vision radicalement différente pour concevoir le médicament et en assurer sa qualité.

De ce fait, des changements dans la façon d'intégrer le processus de validation des procédés sont apparus, en passant d'une approche statique à une approche plus dynamique inscrivant ce processus tout au long de la vie du médicament.

II.1.1 Le changement de paradigme avec ICH

A l'aube des années 2000, de nouveaux concepts de gestion de la qualité émergent avec ICH. En effet, ICH présente en 2005 de nouvelles lignes directrices triparties. Ces lignes directrices sont complémentaires et devraient être appliquées conjointement.

- ICH Q8 (R2) - Pharmaceutical Development (15)
- ICH Q9 - Quality Risk Management (16)
- ICH Q10 - Pharmaceutical Quality System (17)
- *ICH Q11 - Development and manufacture of drug substances*, à titre indicatif

Avec la volonté d'harmoniser les pratiques en matière de qualité au sein des différentes juridictions, ces lignes directrices apparaissent dans un contexte où la complexité croissante des procédés de fabrication biologiques et biotechnologiques des médicaments innovants ont motivé l'émergence de nouvelles approches de gestion de la qualité.

Aussi, la vision développée par ICH, groupe d'experts créé en 1990 rassemblant aussi bien des industriels que des représentants des autorités, se veut en rupture avec un certain empirisme par lequel les pratiques de qualité pouvaient s'exercer auparavant.

En effet, un changement de paradigme s'opère dans l'industrie pharmaceutique, incluant la gestion du risque dès les phases de recherche et développement du médicament. Une approche scientifique est alors encouragée afin de mieux comprendre les interactions entre le procédé de fabrication et la qualité finale du produit. Il s'agit d'apporter des éléments factuels, documentés et statistiques des facteurs qui ont le plus d'impact sur la qualité du produit.

A cet effet, la ligne directrice ICH Q8 explicite les informations à renseigner dans le dossier d'AMM qui font le lien entre la qualité du produit et les facteurs d'influence sur ce dernier. ICH Q8 introduit alors la notion de Quality-by-Design, qui se traduit littéralement par qualité par la conception qui serait plus exactement qualité dès la conception. La démarche QbD permet de construire le profil de qualité souhaité du produit parallèlement au développement du procédé de fabrication. Cette démarche permet ainsi d'élargir le niveau de connaissance du procédé et de rationaliser la manière de développer ce dernier.

Cela est en rupture avec la méthode historique de développement des procédés de fabrication qui auparavant s'effectuait majoritairement lors de la phase de validation du procédé. 3 lots de validation permettaient ainsi d'obtenir des paramètres de production validés à hauteur d'une valeur cible.

L'intégration du risque dès les phases précoces de développement permet aussi d'introduire la notion de design space ou espace de conception permettant d'apporter une flexibilité lors de la définition des paramètres puisqu'on ne parle pas d'une valeur cible mais d'une plage de valeurs admissibles pour lesquelles il a été soigneusement

étudié les effets sur la qualité finale du produit. Cette plage de valeurs acceptables est désignée par l'acronyme PAR de l'anglais Proven Acceptable Range.

Ce faisant, « travailler dans l'espace de conception n'est pas considéré comme un motif de changement » [Traduction libre] (15) et de demande de variation réglementaire. Cette nouvelle vision permet de construire une relation de confiance entre les industriels et les autorités de santé en mettant la priorité sur la démonstration scientifique. Cela est bénéfique pour les industries pharmaceutiques en rendant le processus de soumission réglementaire moins rigide.

ICH Q9 traitant du management du risque donne des indications sur les outils à disposition pour mener l'évaluation du risque applicable aux aspects de développement, production et distribution du médicament.

ICH Q10 « décrit un modèle global de système qualité pharmaceutique efficace, basé sur les concepts qualité de l'Organisation Internationale de Normalisation (International Standards Organisation, ISO), qui inclut les exigences réglementaires BPF. Cette ligne directrice intervient en complément de l'ICH Q8 « Développement pharmaceutique » et de l'ICH Q9 « Gestion du risque qualité » » (11). Des concepts tels que l'amélioration continue, la gestion des changements et l'implication de la direction au travers de la politique qualité sont explicités dans cette ligne directrice.

Ainsi, comme l'illustre la figure 3, ces 3 lignes directrices sont complémentaires. La ligne directrice ICH Q8 traitant du développement pharmaceutique est centrale puisqu'elle définit la nouvelle manière de développer les procédés de fabrication par l'approche QbD.

Les outils d'analyse, d'atténuation et de maîtrise des risques détaillés dans ICH Q9 sont requis pour appliquer l'approche QbD. En effet, cette dernière vise à définir la criticité des paramètres du procédé en prenant en considération la notion de risque, qu'elle évalue au moyen de ces outils.

Enfin ICH Q10 permet de détailler le cadre dans lequel ces opérations s'effectuent en définissant un système qualité pharmaceutique harmonisé.

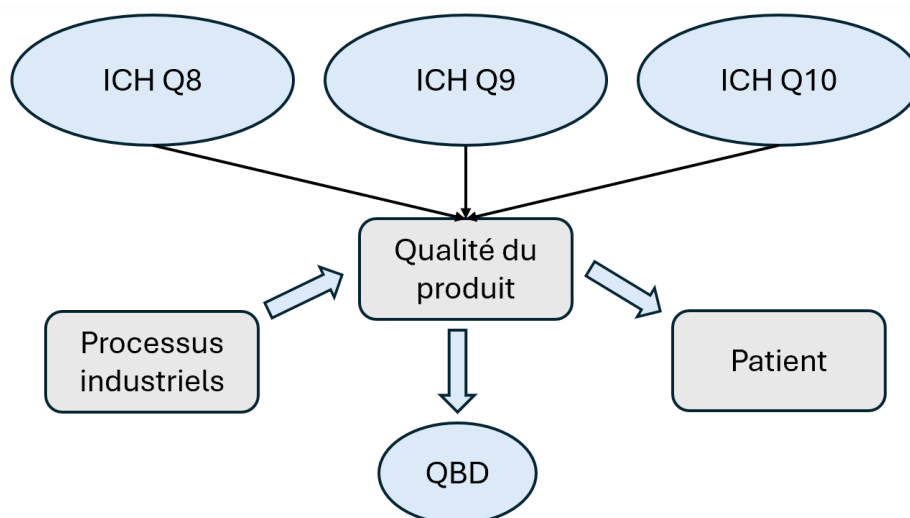


Figure 3. Application des lignes directrices ICH dans la définition de la qualité du produit par l'approche QbD (modifiée à partir de (18))

Tel que décrit dans la figure 3 (18), la qualité du produit occupe une place centrale dans la vie du produit afin de garantir la sécurité d'emploi du médicament pour le patient. La qualité est sous l'influence de variables rencontrées dans le milieu industriel tels que les procédés de fabrication.

Ainsi, la maîtrise de ces éléments est prise en compte tout au long du cycle de vie du médicament, dès les phases de développement au moyen de l'approche QbD. Cette approche QbD exploite plusieurs principes clés qui seront explicités plus loin dans le chapitre II.1.2 :

- La définition d'un profil cible de qualité du produit ;
- La définition des attributs de qualité critiques du produit ;
- Le recours à l'analyse des risques ;
- L'utilisation de plans d'expériences multivariées ;
- La mise sous contrôle de la qualité du produit tout au long de son cycle de vie

Les outils d'évaluation du risque permettent de mettre en lien la qualité du produit avec les paramètres du procédés et les attributs critiques des matières premières composant le produit. L'utilisation de plans d'expériences multivariées et outils statistiques dans l'approche QbD est également mentionnée dans ICH Q9.

II.1.2 L'approche Quality-by-Design

Historiquement, le développement pharmaceutique était réalisé de manière empirique en recourant à des expériences monovariabiles dans la conception du produit et le développement du procédé de fabrication. C'est-à-dire qu'un seul facteur était étudié à la fois, testant les paramètres du procédé de manière individuelle. Cette façon de faire est souvent appelée OFAT, de l'anglais One Factor At a Time.

Le début des années 90 marque l'apparition des plans d'expériences avec le lancement en octobre 1989 (19) du très célèbre logiciel JMP de conception de plans d'expériences (Design Of Experiments - DOE). L'industrie du semi-conducteur (20) fut une des premières à utiliser cette approche avant que cette dernière se démocratise dans les autres secteurs industriels, y compris l'industrie pharmaceutique.

L'approche DOE est une approche multiparamétrique qui tient compte des interactions entre les facteurs étudiés, et va donc tester plusieurs paramètres en même temps lors du développement du procédé. ICH Q8 définit la notion de DOE comme « une méthode structurée et organisée permettant de déterminer les relations entre les facteurs d'influence du procédé et la résultante du procédé. » [Traduction libre] (15).

Selon ICH Q9, « les outils statistiques peuvent intervenir en tant qu'aide et support à la gestion du risque qualité. Ils peuvent permettre une estimation efficace des données, aider à déterminer l'importance des données et fiabiliser la prise de décision. » (11).

Aujourd'hui l'approche QbD met l'accent sur la compréhension du procédé et de ses caractéristiques et intègre également le risque dans la définition de la criticité des paramètres du procédé. De ce fait, l'approche QbD suggère d'avoir recours aux outils d'analyse des risques.

Or, l'approche QbD est basée sur la science et le risque. Ainsi, l'utilisation de ces outils de DOE permet la compréhension approfondie du procédé de fabrication. De manière schématique, le procédé (figure 4) (21) peut se comparer à un système apparenté à une fonction de transfert faisant la relation entre les entrées et la sortie du système.

Les entrées de ce dernier sont les matières premières et paramètres du procédé et la sortie n'est rien d'autre que la résultante du procédé à savoir le produit dont on vient évaluer la qualité au travers des CQA qui ont du sens pour le patient : efficacité et sécurité.

Il est pertinent de réduire la liste des entrants aux paramètres qui présentent un réel impact sur le procédé et in fine sur la qualité du produit. Ainsi, les matières premières seront réduites aux Attributs critiques des matières (Critical Material Attributes - CMA) et les paramètres du procédé aux CPP.

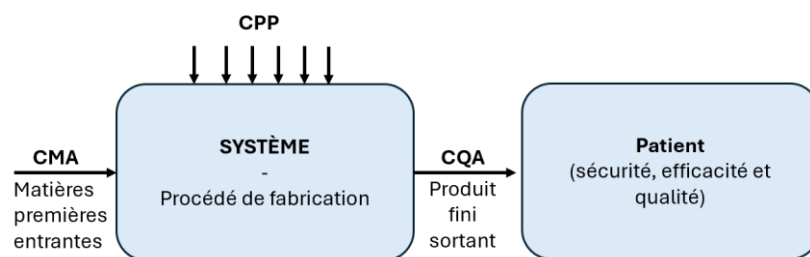


Figure 4. Liens entre CMA, CPP, procédé de fabrication et CQA (modifiée à partir de (21))

Construire la qualité parallèlement à la conception du produit met l'accent sur la compréhension approfondie des processus et des produits pour assurer la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments. Cette démarche inclut notamment les étapes suivantes décrites dans ICH Q8 (figure 5) (22).

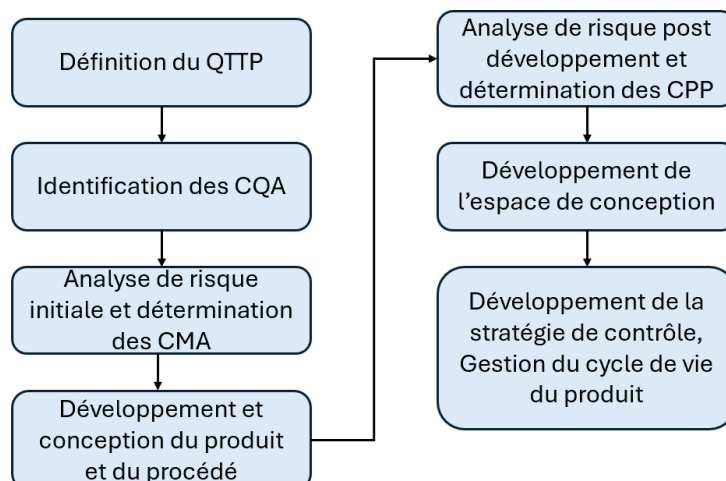


Figure 5. Etapes de l'approche QbD (modifiée à partir de (22))

1. Définition du Quality Target Product Profile :

Cette première étape vise à spécifier les caractéristiques idéales du produit final pour assurer la sécurité et l'efficacité du médicament. Cette approche vise à comprendre les besoins de l'utilisateur, en l'occurrence le patient, afin d'y répondre par une façon plus novatrice de concevoir. De ce fait, la première étape vise à concevoir un profil cible de qualité du produit (QTPP) en s'intéressant aux besoins du patient, les *URS*.

2. Identification des Critical Quality Attributes :

En second lieu, il convient de déterminer parmi les caractéristiques définies dans le QTPP l'ensemble des propriétés critiques physiques, chimiques, biologiques ou microbiologiques du produit qui doivent être contrôlées pour maintenir la qualité du produit sous contrôle. Elles sont alors réunies sous l'appellation d'attributs de qualité critiques.

Ces caractéristiques seront établies après de nombreuses études, aussi bien cliniques que non cliniques. En veillant à respecter ces attributs de qualité critique, on atteint in fine le profil cible de qualité du produit.

3. Évaluation initiale du risque et détermination des Critical Material Attributes :

Les attributs de qualité critiques sont impactés directement par les caractéristiques des matières premières constituant la formule. Ainsi, afin d'atteindre ces CQA, une première analyse de risque s'intéresse au travail de formulation afin de « déterminer les attributs de qualité critiques de la substance active, des excipients etc. et sélectionner le type et la quantité d'excipients pour délivrer le médicament à la qualité désirée » [Traduction libre] (15). Ce sont les CMA.

4. Conception du produit et développement du procédé :

Cette étape est au cœur de l'approche Qbd et vise à concevoir le procédé de fabrication parallèlement au produit qui doivent permettre de répondre favorablement aux attendus de qualité définis dans le QTPP et plus important encore par les CQA.

Le procédé, et par extension tous les paramètres constituant ce dernier, doit prendre en compte la complexité apportée par les CMA qui rentrent dans la formule du produit.

5. Evaluation du risque après le développement et détermination des Critical Process Parameters

Une analyse de risque est effectuée après la phase de développement du produit et du procédé afin de déterminer la criticité des paramètres qui constituent les étapes du procédé de fabrication. Cette criticité est évaluée au regard de l'impact mesuré sur les CQA du produit. On détermine ainsi les CPP.

6. Développement du design space

Le design space est défini selon ICH Q8 comme « la combinaison multidimensionnelle et l'interaction des variables d'entrée et des paramètres du procédé qui ont démontré pouvoir permettre l'assurance de la qualité » [Traduction libre] (15).

Cette étape vise à partir des données identifiées au cours des analyses de risque et du développement du procédé de mettre en lien les effets cumulatifs des CPP et des CMA sur les CQA et d'identifier ainsi les variables à inclure dans ces études d'optimisation.

Cette étape inclut l'utilisation des plans d'expériences multivariées et de techniques statistiques pour optimiser les variables des CPP et les CMA dans un espace de conception.

En accord avec la figure 6 (23), cet espace de conception est celui dont les valeurs ont permis d'atteindre un niveau de qualité du produit acceptable. L'espace de connaissance, élargissant cet espace de conception permet d'anticiper des cas de dérive dont les conséquences ont pu être évaluées. Enfin, l'espace de contrôle est justifié pour apporter un « cran de sureté » supplémentaire avec un intervalle de valeurs acceptables restreint.

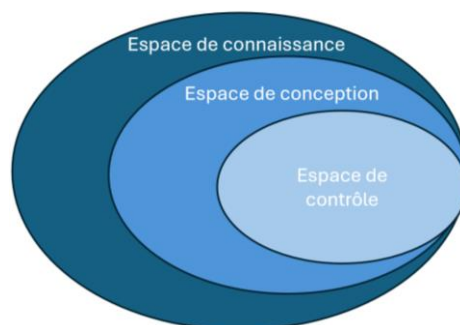


Figure 6. Représentation schématique des espaces de contrôle, de conception et de connaissance (modifiée à partir de (23))

7. Définition de la stratégie de contrôle et management du cycle de vie du produit

Une stratégie de contrôle basée sur l'évaluation des risques est élaborée pour garantir la qualité des lots de produits finis. Cette stratégie de contrôle doit être « basée sur la compréhension du produit, de la formulation et du procédé de fabrication, devant inclure a minima, le contrôle des paramètres critiques du procédés et les attributs critiques des matières premières. » [Traduction libre] (15).

Plusieurs méthodes existent. Classiquement, des IPC et des méthodes analytiques sont développées et validées pour contrôler et évaluer avec précision les CQA. Cependant, en intégrant une méthode de contrôle tout au long du cycle de vie du médicament, une approche de monitoring des paramètres critiques par un programme de surveillance en continu s'avère possible. Cette approche s'inscrit dans une optique d'amélioration continue et d'optimisation des procédés.

Par ailleurs, l'approche QbD permet aussi de gagner en flexibilité puisque la notion de design space conçoit d'une manière différente la variabilité opérationnelle et la façon de la réguler.

En effet, avec l'approche traditionnelle, (figure 7) les contrôles des paramètres admettent des plages de fonctionnement uniques qui tiennent moins compte des relations des paramètres entre eux et de la variabilité associée. La conséquence logique est qu'avec des variations dans les caractéristiques des matières premières et des paramètres du procédé, la variabilité peut se transmettre « en chaine » tout au long du procédé et se répercuter sur la qualité du produit fini.

Sachant qu'il est possible par l'approche QbD d'identifier les zones de variabilité du procédé et les paramètres incriminés dès les phases de développement et d'établir leurs conséquences sur la qualité du produit, des intervalles adaptatifs de valeurs admissibles sont justifiés, qualifiant la stratégie de contrôle de dynamique (figure 7) (24).

Ainsi, la variabilité est prise en compte par le procédé qui s'adapte aux fluctuations des CMA et CPP. En effet, les variations des paramètres ont déjà fait l'objet d'études au cours de plans d'expériences multiparamétriques incluant l'interdépendance des paramètres,

ce qui en d'autres termes fait que les valeurs acceptables sont adaptatives en réponse à une variabilité identifiée. Ce faisant, le produit issu du procédé est de qualité constante.

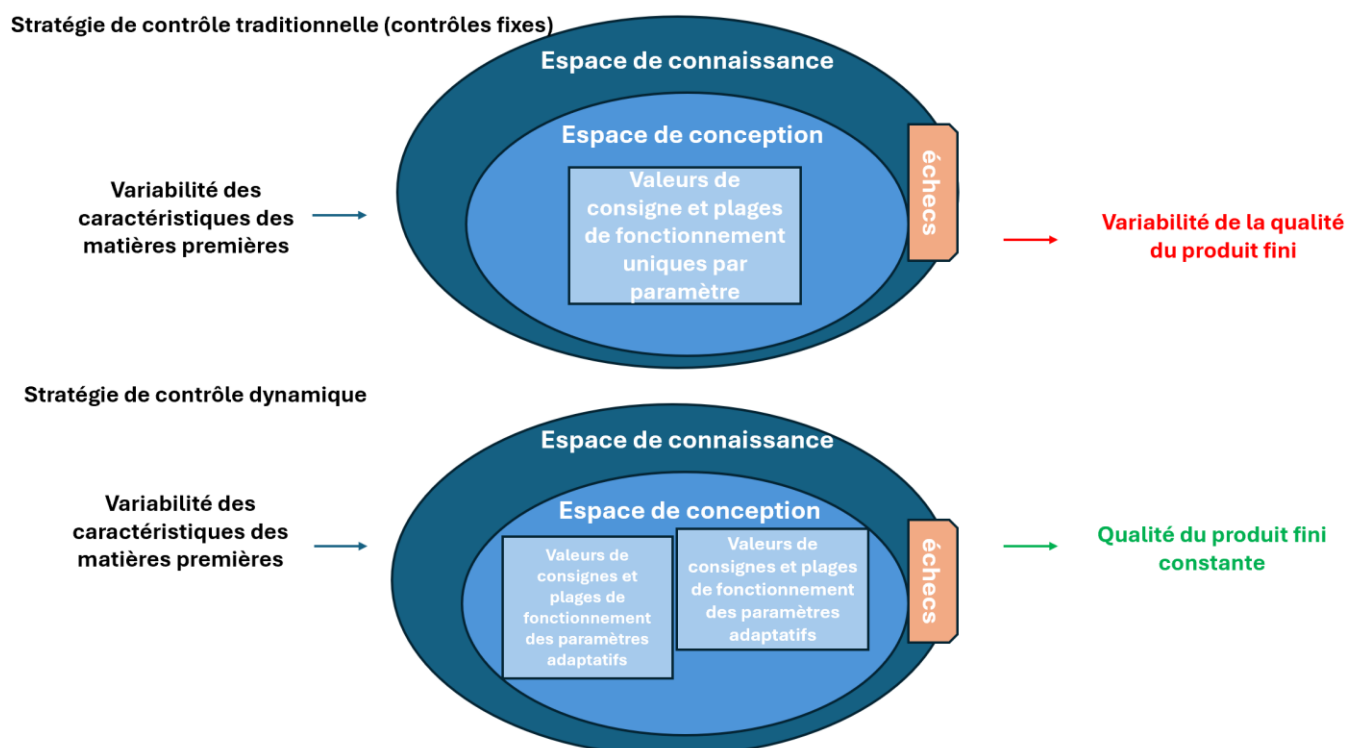


Figure 7. Comparaison des stratégies de contrôle traditionnelle et de contrôle dynamique (Modifié à partir de (24))

Ainsi, l'émergence de l'approche QbD dans les lignes directrices ICH a révolutionné les processus de R&D, de production et de contrôle qualité du médicament (Tableau 1) en apportant de nouveaux concepts (15). Passant d'une approche empirique à une approche scientifique multivariable basée sur le risque en plaçant les processus tout au long du cycle de vie du produit, elle redéfinit la culture qualité et la maîtrise des procédés.

Cette notion est clairement identifiée au travers des aspects de validation des procédés de fabrication où le processus de validation de l'approche minimale, basé sur les premiers lots de taille commerciale, est en opposition avec l'approche QbD qui énonce pour la première fois le Continuous Process Verification ou Vérification en Continu des Procédés. Cette alternative à la validation traditionnelle est rendue possible par le développement d'outils tels que le design space ou encore le Process Analytical Technology (PAT) que sont des systèmes d'analyse et de contrôle des paramètres critiques du procédé de fabrication en cours de production.

*Tableau 1. Comparaison des approches minimaliste et QbD selon ICH Q8
(modifié à partir de (15))*

Aspect	Approches Minimales	Approches Améliorées, Qualité par la Conception
Développement Pharmaceutique Global	• Principalement empirique • La recherche et le développement sont souvent réalisés en étudiant une variable à la fois	• Systématique, reliant la compréhension mécanistique des attributs des matériaux et des paramètres du procédé aux CQA du produit • Expériences multivariées pour mieux comprendre le produit et son procédé de fabrication • Construction de l'espace de conception • Outils PAT utilisés
Processus de Fabrication	• Fixe • Validation initiale principalement basée sur des lots de taille commerciale • Accent mis sur l'optimisation et la reproductibilité	• Ajustable dans l'espace de conception • Validation intégrée tout au long du cycle de vie du produit incluant idéalement le CPV • Accent mis sur la stratégie de contrôle et la robustesse • Utilisation de méthodes de contrôle statistique des procédés
Contrôles de Processus	• Principalement des tests IPC pour des décisions go/no-go • Analyse hors ligne	• Outils PAT utilisés avec des contrôles appropriés en rétroaction et anticipation • Suivi des paramètres des procédés et tendances analysées pour soutenir les efforts d'amélioration continue après approbation
Spécifications du Produit	• Principal moyen de contrôle • Basé sur les données de lots disponibles au moment de l'enregistrement	• Fait partie de la stratégie globale de contrôle de la qualité • Basé sur la performance souhaitée du produit avec des données de support pertinentes
Stratégie de Contrôle	• La qualité du produit est principalement contrôlée par des tests intermédiaires (matériaux en cours de processus) et des tests sur le produit fini	• La qualité du produit est assurée par une stratégie de contrôle basée sur le risque pour un produit et un procédé bien compris • Les contrôles qualité sont déplacés en amont, avec la possibilité de tests en temps réel ou de tests réduits sur le produit fini
Gestion du Cycle de Vie	• Réactif (par exemple, résolution de problèmes et action corrective)	• Action préventive • Amélioration continue facilitée

II.1.3 La vision d'ICH Q10 sur la stratégie de contrôle

La stratégie de contrôle de la qualité du produit à appliquer notamment lors de la phase de commercialisation est décrite dans ICH Q10, et sans le nommer de façon explicite, fait référence au CPV. En effet, ICH Q10 comporte 3 objectifs principaux visant à compléter ou renforcer les exigences des BPF :

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

Aussi, la volonté d'établir et maintenir une phase de maîtrise repose sur l'objectif « de développer et d'utiliser des systèmes efficaces de monitoring et de contrôle de la

performance du procédé et de la qualité des produits, offrant ainsi l'assurance du maintien de la pertinence et des capacités des processus. La gestion des risques qualité peut être utile à la définition des systèmes de contrôle et de surveillance » (11).

Les termes employés dans les objectifs définis tels que « surveillance », « performance » et « capacité » renvoient de fait à une approche de suivi en continu des procédés. De plus, le désir de faciliter l'amélioration continue implique de « mettre en œuvre les améliorations appropriées sur le procédé et la qualité du produit » (11) et « de réduire les variabilités » (11), ce qui est permis par l'instauration d'un système de CPV.

Ainsi, cette ligne directrice qui décrit un système qualité pharmaceutique harmonisé intègre la stratégie de contrôle dans une démarche d'amélioration continue et rend ce processus dynamique au cœur de la vie du produit.

Le chapitre 3 d'ICH Q10 « Amélioration continue des performances du procédé et de la qualité du produit » indique que « les entreprises pharmaceutiques doivent planifier et exécuter un système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit » (11).

De plus, le paragraphe 3.2.1 du chapitre 3 de l'ICH Q10 énonce les prérequis que ce système doit remplir :

- « a) Utiliser la gestion des risques qualité pour établir une stratégie de contrôle. Cela peut inclure les paramètres et attributs liés à la substance active, aux matières premières et composants constitutifs du produit, aux installations et aux conditions opératoires des équipements, aux contrôles en cours de production, aux spécifications du produit fini et aux méthodes et fréquences de contrôle et de surveillance. La stratégie de contrôle doit favoriser des flux d'informations amont et aval en temps utile, et les actions préventives et correctives appropriées ;
- b) Fournir les outils de mesure et d'analyse des paramètres et attributs identifiés au sein de la stratégie de contrôle (par exemple, la gestion des données et les outils statistiques) ;
- c) Analyser les paramètres et attributs identifiés au sein de la stratégie de contrôle pour vérifier que les opérations sont continuellement dans une phase de maîtrise ;

- d) Identifier les sources de variation affectant la performance du procédé et la qualité du produit, afin d'identifier les activités d'amélioration continue qui permettraient de les réduire ou les maîtriser ;
- e) Prendre en compte l'ensemble des retours faits sur la qualité des produits, qu'ils soient internes ou externes à l'entreprise (par exemple, les réclamations, les refus, les non-conformités, les rappels, les déviations, et les écarts d'audit et d'inspection) ;
- f) Fournir les connaissances nécessaires au renforcement de la compréhension du procédé, enrichir l'espace de conception (si établi) et permettre des approches innovantes pour la validation du procédé. » (11).

Ces recommandations s'inscrivent tout au long du cycle de vie du médicament, et, en complément, le tableau 2 positionne le processus de suivi en continu des procédés durant les différentes étapes du cycle de vie.

Tableau 2. Le système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit au long du cycle de vie selon ICH Q10 ((11))

Développement pharmaceutique	Transfert de technologies	Fabrication commerciale	Arrêt du produit
Les connaissances générées et les surveillances conduites lors du développement pharmaceutique sur le procédé et le produit peuvent être utilisées pour établir la stratégie de contrôle de la production.	La surveillance déployée lors de la mise à l'échelle industrielle des capacités de production peut fournir une indication préliminaire sur la performance du procédé et permettre une intégration réussie des activités de production. Les connaissances acquises durant le transfert de technologie et les activités de mise à l'échelle industrielle peuvent être utiles pour davantage développer la stratégie de contrôle.	Un système bien défini de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit doit être appliqué afin de s'assurer des performances dans un état de maîtrise et d'identifier des secteurs à améliorer.	Une fois que les activités de fabrication cessent, une surveillance, telle que les études de stabilité, doit se poursuivre jusqu'à la fin des études. Les actions sur un produit toujours présent sur le marché doivent être maintenues pour se conformer aux réglementations régionales.

II.1.4 La première apparition du CPV dans la réglementation, la FDA pionnière

L'arrivée des nouveaux concepts et le changement de paradigme promulgué par ICH, dont l'agence américaine du médicament a contribué à son aboutissement, marque le lancement d'une nouvelle ère réglementaire.

La FDA a pris en considération ces changements dès les prémises de la rédaction des lignes directrices ICH Q8, Q9 et Q10 puisqu'en septembre 2004 cette dernière a pu redéfinir les principes de la validation par une approche basée sur le risque dans sa ligne directrice Pharmaceutical *CGMPs for the 21st century - A risk-Based Approach*. (25).

Ainsi, cette approche a consisté à actualiser la « réflexion actuelle sur la validation dans le cadre d'un groupe de travail inter-agences sur la validation des procédés [...]. En mars de cette année, la FDA a entamé ce processus en publiant un guide de politique de conformité qui souligne l'importance d'une conception expérimentale rationnelle et de l'évaluation continue des données. » [Traduction libre] (25).

Le document précise également que « l'obtention et le maintien d'un état de contrôle pour un procédé commencent à la phase de développement du procédé et se poursuivent tout au long de la phase commerciale du cycle de vie d'un produit. Il intègre des approches basées sur les risques en ce qui concerne la surveillance des inspections, l'utilisation de technologies avancées et en précisant plus clairement le rôle des lots de conformité dans le cycle de vie du produit. Le document indique clairement qu'une focalisation sur trois lots de production à grande échelle ne permettrait pas de saisir toute la complexité de la validation » [Traduction libre] (25).

Cette approche plus moderne centrée sur le cycle de vie du produit fait de la validation une activité continue démarrant dès le développement et se poursuivant durant la phase commerciale du produit sans se limiter aux 3 lots de validation, nécessitant une évaluation continue des données, ce qui s'apparente à un processus de CPV.

Quelques années plus tard, en janvier 2011, la FDA publie une ligne directrice *Process Validation: General Principles and Practices* (4) qui définit explicitement le processus de CPV.

Le CPV est également recontextualisé dans le cycle de vie du produit et du procédé de fabrication qui est découpé en 3 phases de validation comme illustré sur la figure 8.

- La conception du procédé, durant la phase de développement du produit.
- La validation du procédé, juste avant le démarrage de la phase de commercialisation du produit.
- La Vérification Continue du Procédé, durant la phase de commercialisation du produit.

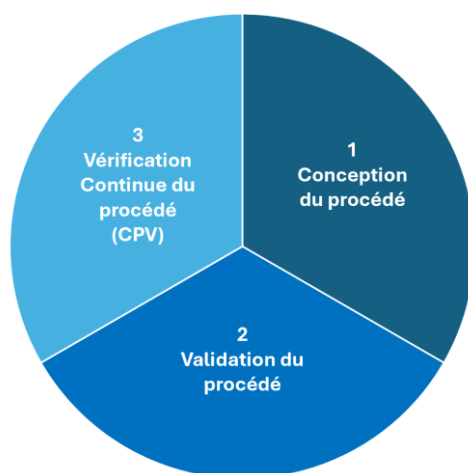


Figure 8. Le produit et son procédé de fabrication tout au long du cycle de vie

En ce qui concerne la troisième étape de ce processus de validation, son rôle est décrit comme pour « garantir en continu que le procédé reste dans un état de contrôle (état validé) pendant la fabrication commerciale. Un système ou des systèmes pour détecter les écarts non planifiés par rapport au procédé conçu sont essentiels pour atteindre cet objectif » [Traduction libre] (4).

La ligne directrice émise par la FDA insiste bien sur la vocation fondamentale d'instaurer un tel système : identifier de manière précoce des résultats hors tendance et une potentielle dérive du procédé qui en découlerait en effectuant le suivi des CPP. La collecte continue puis l'analyse des données de contrôle et de celles issues de la production permet d'assurer ce suivi et de maintenir le procédé sous contrôle.

En outre, le CPV est aussi une démarche d'amélioration continue puisque « les données recueillies à cette étape pourraient suggérer des moyens d'améliorer et/ou d'optimiser le procédé en modifiant certains aspects du procédé ou du produit ». [Traduction libre] (4).

II.1.5 La révision de l'annexe 15 des BPF

La commission européenne a publié au 1^{er} octobre 2015 la révision de l'annexe 15 des BPF - Qualification et validation devant la volonté de s'aligner d'une part avec les recommandations d'ICH et d'autre part sur la réglementation américaine mise à jour quelques années auparavant.

De la même manière que la ligne directrice *Process Validation: General Principles and Practices* publiée par la FDA, l'approche décrite par l'annexe 15 intègre le risque et s'applique tout le long du cycle de vie du médicament. Il s'agit donc d'une approche basée sur la science et la compréhension du procédé qui est prise en compte dès le développement du procédé.

Dans le même sens, elle reprend également les concepts d'ICH Q8 tels que le QbD, le PAT, l'espace de conception, d'ICH Q9 avec la gestion du risque ou encore ICH Q10 avec la prise en compte de la stratégie de contrôle.

La grande nouveauté figurant dans cette annexe révisée est aussi l'inclusion du suivi en continu des procédés tout au long du cycle de vie, qui figure comme une exigence réglementaire. L'annexe 15 fait la distinction entre cette notion de suivi en continu et de vérification en continu des procédés qui dans ce cas s'apparente comme une méthode de validation dont le choix revient à l'industriel.

Ainsi, quelle que soit la méthode de validation choisie par laquelle le programme de validation a été effectué au lancement du produit, il sera nécessaire d'assurer le suivi du procédé tout au long de la phase de commercialisation du produit. Il est bien spécifié que les paragraphes 5.28-5.32 traitant du suivi en continu du procédé « s'appliquent aux trois approches de validation [...], c'est-à-dire l'approche traditionnelle, en continu et hybride. » (8).

La vérification en continu des procédés est vue dans l'annexe 15 comme une alternative à la validation traditionnelle. Le CPV qui est introduit dans cette annexe par la notion de suivi en continu des procédés en est quant à lui un complément indispensable. Quoi qu'il en soit, par abus de langage la vérification en continu des procédés et le CPV désignent

le même processus dès lors que l'on sort du cadre de la validation initiale et que l'on désigne la phase de commercialisation du produit.

L'annexe 15 conçoit le suivi en continu de manière similaire à l'approche décrite par la FDA. Il y est en effet indiqué que « les fabricants doivent surveiller la qualité du produit pour garantir le maintien sous contrôle tout au long du cycle de vie du produit à travers l'évaluation des tendances du procédé concerné. » (8).

L'annexe 15 resitue également l'approche du CPV au sein du cycle de vie du produit et indique également une autre finalité du suivi en continu du procédé : celle d'alimenter la RQP et in fine statuer sur le maintien de l'état validé. En effet « 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 » (8).

En revanche, par rapport aux recommandations de la FDA, il n'est pas mentionné dans l'annexe 15 de respecter un nombre minimum de données pour évaluer la variabilité du procédé. Il est simplement mentionné le renforcement de l'échantillonnage à réaliser en cas de changements constatés.

Quant à la FDA, elle recommande un nombre d'échantillons comparable à ce qui pourrait être demandé lors de la validation initiale : « nous recommandons de continuer à surveiller et à échantillonner les paramètres du procédé et les attributs de qualité au niveau établi lors de l'étape de validation du procédé jusqu'à ce que suffisamment de données soient disponibles pour générer des estimations de variabilité significatives. » [Traduction libre] (4).

Cependant la fréquence est une notion mentionnée dans l'annexe 15 qui implicitement fait mention d'un certain niveau de connaissance nécessaire donc de données : « l'ampleur et la fréquence du suivi en continu du procédé doivent être revues régulièrement. À tout moment, tout au long du cycle de vie du produit, il peut être approprié de modifier les exigences pour tenir compte du niveau actuel des connaissances du procédé et de ses performances. » (8).

II.2 Les enjeux du déploiement du CPV pour les industriels

II.2.1 L'intégration du CPV au sein du système qualité pharmaceutique

Le principal enjeu du déploiement du CPV est d'améliorer l'efficacité des processus industriels d'assurance de la qualité du médicament et donc a fortiori de renforcer le niveau de la qualité de ce dernier.

Avec l'émergence des nouvelles réglementations, les fabricants doivent désormais procéder à l'évaluation des tendances des paramètres identifiés comme critiques pour détecter toute variation ou déviation qui pourrait affecter la qualité du produit. Cela passe par la définition statistique à partir d'un nombre de données suffisant de limites de contrôle ou tendance (Out Of Trend - OOT) associées à ces paramètres bien plus restrictives que les limites de spécifications (Out Of Specification - OOS) figurant dans le dossier d'enregistrement du médicament.

Le CPV permet d'agir en première ligne sur la définition du niveau d'action sur la qualité à mettre en place en cas de dérives. En effet, en fonction de la fréquence par laquelle ces événements sont identifiés et du caractère critique de ces derniers, il est possible d'évaluer leur impact sur la qualité du produit et par conséquent un niveau d'actions à mettre en place. Il s'agit aussi d'une opportunité de mieux caractériser la criticité du dit paramètre et d'ajuster les seuils d'alertes et niveaux de contrôle.

Ainsi, le CPV apporte une aide permettant d'assurer la qualité finale du produit par la mise en place des actions préventives et éventuellement correctives (Corrective Action and Preventive Action - CAPA). En effet, le CPV vise à identifier les tendances en amont des non-conformités et des déviations et donc à agir de manière préventive plus que réactive.

Par ailleurs, en cas de mise en place de changements, le CPV est un moyen efficace de visualiser et d'évaluer les impacts du changement sur la qualité du produit. En effet, la collecte des données de production en continu permet de comparer les situations pré et post changement et de s'assurer que la qualité du produit n'est pas altérée.

La mise en application du CPV chez les industriels s'intègre au sein du système d'assurance qualité déjà existant (figure 9) (26) au moyen de l'enrichissement du processus de RQP. L'annexe 15 définit clairement cet aspect et inclut le CPV au cœur du processus de validation puisque ce dernier est désigné comme le moyen « d'appuyer » et donc maintenir indirectement « le statut de validation du produit tel que documenté dans la Revue Qualité Produit » (8).

Avec le CPV il est possible d'avoir une vision instantanée de tout l'historique qualité offert par le contrôle en continu des paramètres critiques du procédé, ce qui renforce le niveau de maîtrise du procédé par rapport à une revalidation menée périodiquement, en général tous les 5 ans. De ce fait, le CPV est un moyen à la fois direct et indirect contributif du maintien de l'état validé des procédés.

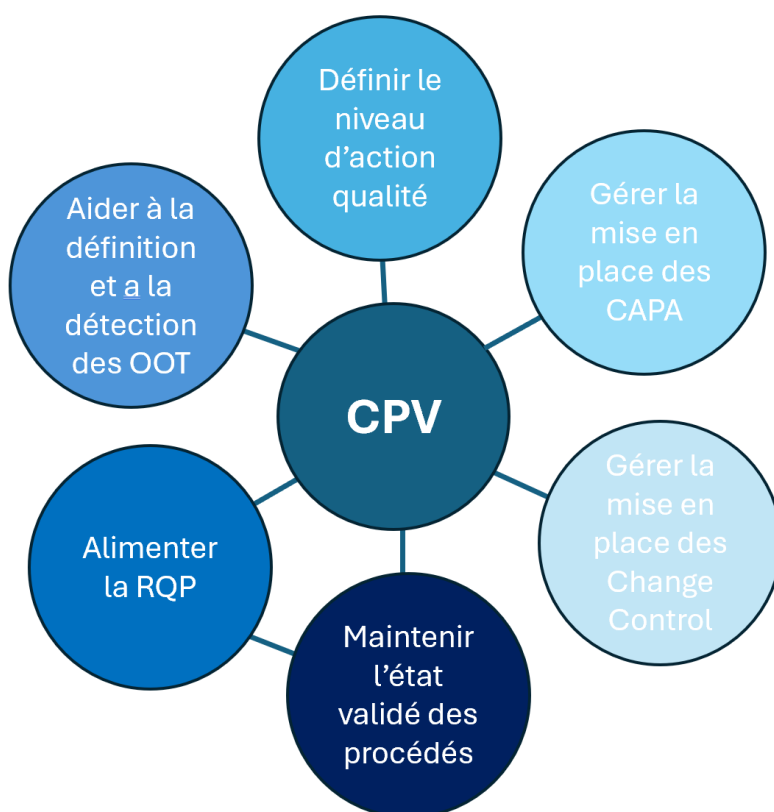


Figure 9. Intégration du CPV dans le système qualité pharmaceutique (modifiée à partir de (26))

II.2.2 La maîtrise statistique des procédés

La Maîtrise Statistique des Procédés (MSP), issue de l'anglais Statistical Process Control (SPC) est une approche de gestion de la qualité des processus industriels qui repose sur l'utilisation des outils statistiques dans l'analyse, la surveillance et le contrôle des opérations de production.

Cette approche a été initiée dans la première moitié du XXème siècle par un statisticien et physicien américain, Walter A. Shewart, faisant le constat que le contrôle de la qualité du produit industrialisé est soumis à la compréhension et à l'analyse des variations des caractéristiques mesurées au cours des processus de production et sur le produit en lui-même. Il publie en 1931 les résultats de ses travaux de recherche menés chez Western Electric, manufacture de postes téléphoniques, dans son livre *Economic Control of Quality of Manufactured Product* (27).

Ses travaux seront ensuite repris durant la seconde guerre mondiale et mis à profit au service des industries de l'armement par Edwards Deming, mathématicien, philosophe et disciple de Shewart. Quoiqu'il en soit, le développement de la MSP a crû de manière significative après la guerre par la mise en application de cette approche dès 1947 au Japon. En allant à contre-courant des principes du Taylorisme, Deming promut l'emploi des outils statistiques et des techniques d'échantillonnage, qui furent largement exploités par les industries japonaises marquant un renouveau historique dans les résultats de performance et de qualité des processus industriels (28).

Au fil des décennies, l'usage de la MSP s'est élargi à l'ensemble des secteurs industriels : automobiles, électroniques, aéronautiques, pharmaceutiques etc. dans le monde entier. En effet, la MSP s'inscrit dans un contexte d'amélioration continue de la robustesse des procédés de fabrication et in fine de la qualité du produit. Véritable approche scientifique, de nombreux outils statistiques sont utilisés dans le cadre de la MSP pour décrire les procédés, parmi lesquels :

- Les plans d'expérience (DOE). L'utilisation de plans d'expériences multivariés dans le développement et l'optimisation des procédés évalue les relations entre les paramètres du procédé en testant plusieurs variables à la fois.

- La carte de contrôle. Il s'agit d'un graphique représentant chronologiquement les valeurs des paramètres de chaque lot en les comparant aux bornes des spécifications. Cet outil permet d'identifier les tendances propres aux paramètres.
- Les tests d'hypothèse. Certains tests comme le test de Student ou de la loi normale permettent de conclure sur des différences statistiquement significatives entre deux lots par exemple.
- L'analyse des variances. Aussi connu sous le nom d'ANOVA, cet outil vise à identifier les différences entre plusieurs lots et les sources de variation inhérentes aux différences constatées.
- Les tests de régression. Ces tests permettent de prédire les effets des variations de plusieurs paramètres d'entrée sur une variable de sortie dépendante de ces derniers.
- La capacité des procédés. Il s'agit d'estimer la reproductibilité des procédés à délivrer un produit de qualité constante via la dispersion des valeurs par rapport aux bornes de spécification.

En s'intégrant parfaitement dans l'approche de maîtrise statistique des procédés, le CPV est un outil qui permet de gagner significativement en connaissances sur le produit. En effet, la maîtrise du procédé est sans cesse évaluée au travers d'un nombre de lots conséquent par rapport à la validation initiale, permettant de disposer de données suffisantes sur les paramètres critiques et de les mettre en corrélation avec les CQA du produit, renforçant le niveau global de compréhension du procédé de fabrication.

En parallèle de cela, le CPV est un outil qui permet de visualiser efficacement les données collectées et de les analyser. En fonction de la nature qualitative ou quantitative de la donnée, un traitement différent lui sera appliqué.

Les données quantitatives s'apparentent à des variables qui prennent une valeur numérique et dont il est possible pour une série de valeurs d'effectuer des statistiques descriptives pour résumer statistiquement ces données en évaluant leurs répartition et dispersion autour de la moyenne. Ainsi, il est possible à partir de ces données quantitatives de définir statistiquement les tendances des paramètres critiques des procédés en utilisant des outils de maîtrise statistique.

Ces derniers mesurent la variabilité des paramètres permettant in fine d'estimer la capacité du procédé à être reproductible. En effet, de tels outils statistiques permettent de calculer les indices de capacité Cp (Process Capability) et CpK (Process Capability Ratio) qui représentent la reproductibilité du procédé.

Il s'agit d'indicateurs qui estiment la dispersion des valeurs du paramètre étudié incluses dans l'intervalle de spécifications du produit. Le CpK donne des informations supplémentaires en tenant compte d'un éventuel décentrage de la moyenne des prélèvements par rapport aux bornes de spécification, c'est la capacité réelle. Elle peut être estimée par deux formules CpK_{sup} et CpK_{inf} qui tiennent compte respectivement du décentrage de la moyenne par rapport aux bornes supérieures et inférieures (29).

$$Cp = (USL - LSL) / 6.\mu$$

$$CpK_{sup} = (USL - \bar{x}) / 3.\mu$$

$$CpK_{inf} = (\bar{x} - LSL) / 3.\mu$$

- USL = Upper Specification Limit
- LSL = Lower Specification Limit
- $\bar{x}$ = moyenne des prélèvements
- μ = écart type

Enfin, cet outil permet la création de cartes de contrôle, outil phare de la maîtrise statistique des procédés qui représente la variabilité d'un paramètre entre les lots. Le CPV permet à cet effet de construire statistiquement les limites de contrôle en exploitant des données collectées sur une période suffisante via les formules suivantes (30) :

$$UCL = \bar{x} + k.\mu$$

$$LCL = \bar{x} - k.\mu$$

- UCL = Upper Control Limit
- LCL = Lower Control Limit
- $\bar{x}$ = moyenne des prélèvements
- k = coefficient de variabilité
- μ = écart type

Ainsi, la détermination des bornes inférieures et supérieures des limites de contrôle s'effectue en fixant la valeur du coefficient k . Les bornes calculées doivent permettre de détecter les OOT de manière précoce tout en respectant la variabilité naturelle du procédé. Cette approche statistique de réalisation des cartes de contrôle permet d'objectiver les OOT et les limites associées pour les paramètres suivis en production et les analyses.

Les données qualitatives représentent des événements liés à la criticité des paramètres. Ce sont des événements qualité, comme des déviations, OOT ou OOS qui peuvent être associés à des valeurs quantitatives critiques anormales. Il est ainsi intéressant de prendre en considération ces informations dans l'approche CPV bien qu'il ne s'agisse pas à proprement parler de données de production. Elles peuvent mettre en évidence certaines récurrences de phénomènes à mettre en lien avec les données collectées.

Outre les récurrences pouvant être identifiées facilement grâce aux événements qualité et à leur aspect redondant, ces derniers sont idéalement à juxtaposer aux données quantitatives collectées dans le cadre du CPV afin d'expliquer leur nature, leur cause racine et de comprendre les phénomènes et mécanismes impliqués dans la génération de ces événements.

Ainsi les données quantitatives combinées aux données qualitatives sont un excellent moyen d'expliquer des changements de tendance. De la même manière, il est aisé d'évaluer l'efficacité de la mise en place de CAPA ou de CC grâce à l'analyse de données quantitatives pertinentes sur le court et moyen terme suivant l'événement qualité. Toujours est-il que des outils de visualisation des données sont à ce titre indispensables pour exploiter convenablement les données d'intérêt.

II.2.3 Le CPV, outil de la performance au service d'une industrie intelligente

La surveillance continue des procédés permet de prévenir les dérives du procédé de fabrication de manière précoce et d'éviter le cas échéant de mener les investigations en lien avec ces anomalies. Le CPV s'inscrit alors dans une démarche de performance

industrielle au moyen des outils de l'informatique décisionnelle (BI - *Business Intelligence*).

Ainsi, il est possible de tirer parti de ce processus de CPV pour accompagner la transition des entreprises pharmaceutiques vers l'industrie 4.0 par les principes de digitalisation, d'automatisation et de suivi en continu.

L'automatisation de la détection des variations hors tendances des paramètres critiques suivis en continu est rendue possible avec l'emploi des outils PAT décrits dans l'annexe 15 des BPF : « La technologie d'analyse de procédé en temps réel (PAT) et un processus de contrôle statistique à plusieurs variables peuvent être utilisés comme outils. » (8). En l'associant à un moyen d'alerting systématique, il est possible de rendre le système de CPV efficient et de lui donner un réel intérêt pour maintenir une stratégie de contrôle intelligente.

Tout en sachant que les produits et procédés pharmaceutiques sont des systèmes complexes multifactoriels, il est également possible d'avoir recours à des modèles prédictifs basés sur des approches mathématiques à plusieurs variables afin de mieux comprendre les variations paramétriques et maintenir la qualité du produit constante.

Parmi ces modèles, les outils de régression multivariée tels que la régression par les moindres carrés partiels (Partial Least Squares - PLS) peuvent être utilisés dans le cas d'un grand nombre de variables avec des valeurs manquantes, d'où le recours à des variances partielles.

Par exemple, un procédé composé de x variables avec un nombre n d'effets associés peuvent être rassemblées en un nombre de composantes c inférieur à x . (31) La méthode d'analyse des composants principaux (ACP) exploite quant à elle la variance totale de l'ensemble des données mais consiste également à rassembler un nombre de variables x en composants c (32).

En ce qui concerne les modèles mathématiques prédictifs, les plus couramment utilisés sont les modèles bayésiens qui permettent de prédire l'incertitude liée aux paramètres du procédé. Cette approche statistique est probabiliste et se réfère à un degré de connaissance et de croyance à l'apparition d'un événement donné (33).

De nombreux logiciels statistiques sont commercialisés et répondent aux attentes de l'industrie pharmaceutique. Les plus courants sont XLSTAT®, Minitab®, JMP®, Matlab® mais des solutions de modélisation plus avancées existent telles que Aspen Plus® ou SIMCA®.

S'il est assuré via ces moyens que la qualité du médicament est garantie durant toutes les étapes de fabrication et qu'elle est contrôlée en temps réel, il est alors possible d'envisager d'accélérer le processus de libération des lots et de définir la libération paramétrique.

L'annexe 17 des BPF traitant de la libération paramétrique la décrit comme un « système de libération propre à assurer que le produit est de la qualité requise, sur la base des informations recueillies en cours de fabrication et de la conformité aux exigences spécifiques des BPF en matière de libération paramétrique » (34).

Cette approche exploite des tests de libération en temps réel pour assurer la qualité du produit et le libérer sans nécessiter de test final sur le produit fini. De plus, « Il est reconnu qu'un ensemble exhaustif d'essais et de contrôles en cours de fabrication peut constituer un moyen plus efficace de garantir le respect des spécifications du produit fini que les tests pratiqués sur le seul produit fini » (34).

Cette notion de libération paramétrique permet aussi d'introduire le concept de fabrication en continu qui s'oppose à la fabrication traditionnelle par lots de produits finis. Selon la ligne directrice ICH Q13 *continuous manufacturing of drug substances and drug products*, cette approche de production est plus efficace en intégrant les opérations unitaires au sein d'un flux continu. Elle nécessite pour son bon fonctionnement l'emploi des outils de PAT et de suivi en continu des procédés.

En outre, la stratégie de contrôle est essentielle pour maintenir un état de contrôle constant de la qualité du produit durant la fabrication en continu. Le CPV agit comme une validation des procédés en temps réel et justifie la libération paramétrique durant le processus de fabrication en continu : « La finalité des données peut inclure la détection de changements rapides tels que des perturbations, l'évaluation de la qualité d'un lot lorsque le test de libération en temps réel est utilisé, ou l'analyse des tendances ou des dérives du procédé » [Traduction libre] (35).

Aujourd'hui ces nouveaux concepts constituent pour les industries pharmaceutiques le défi de pouvoir amener les changements sur leurs sites de production. Des moyens sont requis mais les opportunités d'amélioration de la performance et de la qualité des processus sont immenses. La chaîne d'approvisionnement serait optimisée, plus flexible et débouchant sur une variabilité globale des processus amoindrie réduisant inévitablement les coûts de non-qualité.

L'approche de CPV incluse dans la dimension de l'industrie 4.0 révolutionne le processus de validation des procédés et en fait un processus d'assurance qualité en temps réel surpassant la validation traditionnelle et le besoin de revalidation périodique.

De plus, il est aussi possible de générer des rapports automatiques à partir des données collectées continuellement au sein du programme CPV. Ces rapports construits automatiquement rendent par exemple le processus de RQP plus simple et rapide à réaliser.

II.3 Quels sont les besoins des industriels pour assurer le déploiement du CPV ?

II.3.1 Etat des lieux du déploiement du CPV et des ressources à disposition

Depuis son entrée dans la réglementation en 2015, le déploiement du CPV se fait à des allures progressives et variables selon les sites de production pharmaceutique.

En effet, un premier sondage est réalisé au deuxième trimestre 2019 par le Groupe d'Intérêt Commun de l'association A3P sur un panel d'entreprises françaises révélant que le CPV est déployé par seulement un tiers de ces dernières, en cours de déploiement pour un tiers et en réflexion pour le dernier tiers (36).

Une autre étude menée en 2022 par l'International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE) sur 28 entreprises portugaises et espagnoles, dont les trois quart ont 250 employés ou plus, a révélé que 46% de ces entreprises n'ont toujours pas implémenté le CPV (37).

Considérant également que la revue des données collectées manuellement sur une année ne constitue pas la finalité du CPV, les entreprises qui ont justifié la mise en place du CPV par cette simple collecte annuelle n'ont pas été considérées dans l'étude comme ayant déployé cet outil qui doit être vu comme d'utilité prospective et non rétrospective.

Cette même étude a pu estimer un score de maturité des CPV en place chez ces industriels. Quand 20% des entreprises ne sont pas en conformité réglementaire, 50% le sont mais n'utilisent pas le plein potentiel du CPV et les systèmes adéquats pour assurer les enjeux du déploiement de cet outil (37). Enfin, 30% des entreprises possèdent les systèmes appropriés pour tirer parti du CPV et améliorer le niveau de qualité et d'efficacité des processus de production (37).

Des facteurs bloquants permettent d'expliquer la difficulté qu'ont les entreprises de déployer le CPV. Le premier obstacle concerne la collecte des données à suivre dans le cadre du CPV et les moyens de digitaliser, d'automatiser et de centraliser ce processus tout en garantissant l'intégrité des données. L'étude menée par l'ISPE estime que seulement 46% des entreprises interrogées disposent d'un niveau de gestion des données moyen ou avancé (37).

Ainsi, le processus d'extraction et de collecte des données peut représenter des ressources en temps conséquentes et en accord avec l'étude de l'ISPE seulement 18% des entreprises peuvent collecter les données du CPV pour un produit quand ce processus prend quatre heures pour la grande majorité des entreprises (37).

Cependant, il est possible de réduire considérablement les ressources de temps nécessaires pour la collecte, l'analyse des données et la génération des rapports en automatisant ces processus, mais cela implique de se doter de nouveaux outils et logiciels.

Par ailleurs, un autre facteur limitant le déploiement du CPV est l'implication de ressources humaines. En effet, le déploiement du CPV est un travail multidisciplinaire impliquant la présence de nombreux services transverses.

De plus, du personnel formé et compétent en analyses de données est nécessaire dans la phase de traitement des données. Selon l'ISPE, 71% des entreprises font appel à des profils experts en data science et l'utilisation d'outils statistiques tels que les modèles

statistiques multivariés, est encore limitée à 11 % des entreprises ce qui implique d'autant plus leur présence dans un tel projet (37).

Ainsi, ces deux aspects de ressources humaines et d'outils sont intimement liés puisque l'automatisation des processus de collecte et de pré traitement des données permettrait aux personnes compétentes de se concentrer sur les tâches de valeur ajoutée importante telles que l'analyse et la compréhension du procédé à des fins d'amélioration continue.

II.3.2 Les besoins en ressources humaines pour accompagner le changement

Assurer le déploiement du CPV sur un site de production pharmaceutique implique de définir d'emblée les rôles et responsabilités de chacun puisqu'un tel projet suscite l'expertise de plusieurs pôles clés du secteur industriel.

L'association A3P propose d'attribuer les rôles et les responsabilité selon un modèle RACI (Responsible, Accountable, Consulted, Informed) acronyme désignant respectivement les personnes responsables d'effectuer les tâches, la ou les personne(s) responsable(s) du résultat final du projet, les personnes à consulter et les personnes à informer de l'avancée du projet (38).

La mise en place du CPV peut recourir selon les organisations en l'implication multidisciplinaire des branches de la production, de l'Assurance Qualité, du Contrôle Qualité, de l'industrialisation, de l'amélioration continue, de l'ingénierie, des experts procédés, du service technique, de la data science et de la finance. En effet, la mise en routine du CPV constitue un réel remaniement du fonctionnement opérationnel de la production pharmaceutique, qui doit tenir compte de nombreux enjeux.

Il convient de « donner les bonnes compétences aux bonnes fonctions » et de ce fait d'une manière générale : « les équipes Production, Qualité, CPV », groupe de travail pluridisciplinaire constitué a minima de la data science et des experts process, « d'amélioration continue (si l'organisation le permet), business supportent le projet dans

les fonctions respectives de collecte, intégrité, analyse des données, amélioration des procédés, et d'évaluation des gains et coûts etc. » (38).

De plus, la ligne directrice *Process Validation: General Principles and Practices* de la FDA donne des indications sur les compétences à cibler pour inclure les acteurs dans le projet de déploiement du CPV : « Nous recommandons qu'un statisticien ou une personne formée aux techniques de maîtrise statistique des procédés développe le plan de collecte des données, les méthodes statistiques et les procédures utilisées pour mesurer et évaluer la stabilité et la capabilité du procédé. » [Traduction libre] (4).

Aussi, l'intégration du CPV dans une démarche de digitalisation et d'automatisation des processus représente un axe de transformation majeur pour les entreprises pharmaceutiques impliquant un changement de culture organisationnelle.

Il est parfois chose difficile de faire adhérer au changement c'est pourquoi l'adoption du CPV, qui reste un processus complexe à mettre en place, doit se faire en communiquant efficacement auprès des équipes sur les objectifs et bénéfices conférés par le déploiement du CPV.

Cette approche favorise une compréhension collective des enjeux véhiculés par cet outil et permettra aussi de sortir de l'unique champ de l'exigence réglementaire. Des collaborateurs enthousiastes, passionnés et avec une appétence pour les nouvelles technologies, l'innovation et l'analyse de données feront du projet un succès en mettant l'accent sur une culture qualité basée sur la science et la compréhension des processus.

Les équipes de production sont directement impliquées par la mise en place du CPV et ont aussi tout intérêt à participer au déploiement de l'outil puisqu'il constitue des opportunités d'amélioration continue au cœur de leur outil de travail.

Enfin, un tel projet suscite le besoin d'une planification efficace et d'une budgétisation globale. Selon la taille du site, son organisation et son niveau de maturité digitale, les délais peuvent différer mais il est admis une durée minimale d'un an pour assurer le déploiement (38).

Quant au budget, l'étude menée par l'ISPE estime des coûts globaux liés à la mise en place de la digitalisation et de l'automatisation des processus de collecte et de

vérification en continu des procédés de l'ordre de 300,000 euros à 1 million d'euros pour une durée d'implémentation de 2 à 5 ans (37).

II.3.3 Les outils nécessaires pour déployer le CPV

La première nécessité pour déployer le CPV est de disposer premièrement des outils de collecte des données en continu. Outre l'aspect technique, le programme de collecte en temps réel doit assurer l'intégrité des données. Cette intégrité des données suit les principes de l'ALCOA+, concept introduit au sein des bonnes pratiques documentaires de la FDA dans les années 90 énonçant que toute donnée collectée se doit d'être :

- Attribuable (*Attributable*)
- Lisible (*Legible*)
- Contemporaine (*Contemporaneous*)
- Originale (*Original*)
- Précise (*Acurate*)
- + complète (*complet*), cohérente (*consistent*), disponible (*available*) et durable (*enduring*)

L'enjeu du système de collecte est de pouvoir centraliser sur un même support plusieurs types de données différentes, qu'elles soient numériques ou non, collectées automatiquement ou manuellement. Ce système doit être capable de collecter aussi bien une température captée automatiquement au sein d'un équipement par une sonde, que la valeur d'un test IPC saisie informatiquement ou bien la description manuelle d'un événement qualité.

La collecte a vocation à être automatisée, instantanée et réalisée en continu. Une fois collectées, ces sources de données de différentes natures doivent être formatées et contextualisées afin de les rendre exploitables. Cette phase devrait également faire l'objet d'un processus d'automatisation.

D'autre part, l'automatisation de la collecte des données exploite les outils PAT de mesure et d'analyses in-line, directement connecté à l'équipement, ou on-line, branché en parallèle à l'équipement via une boucle (figure 10) (39).

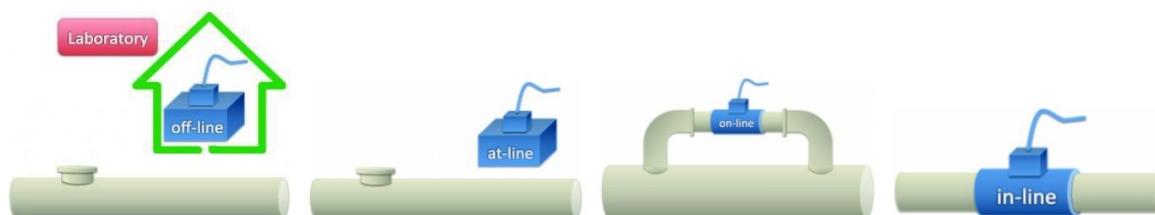


Figure 10. Configurations des outils PAT (39)

De plus, la phase de collecte précède la phase d'analyse des données qui suggère l'importance des outils statistiques prévus à cet effet.

La FDA décrit ces aspects dans sa ligne directrice *Process Validation: General Principles and Practices* : « Un programme continu de collecte et d'analyse des données sur les produits et les procédés qui se rapportent à la qualité du produit doit être mis en place. Les données collectées doivent inclure des tendances pertinentes liées aux procédés et à la qualité des matériaux ou composants entrants, des matériaux en cours de traitement et des produits finis. » [Traduction libre] (4).

D'autre part, l'annexe 15 des BPF rejoint les attendus de la FDA sur l'aspect de l'analyse des données : « Des outils statistiques doivent être utilisés, le cas échéant, pour appuyer les conclusions au regard de la variabilité et de la capabilité d'un procédé donné et pour en garantir le contrôle. » (8).

L'analyse des données fait état de deux niveaux. Le premier est d'un point de vue réglementaire la possibilité d'estimer la capabilité du procédé et d'identifier les tendances des paramètres du procédé. Le second niveau exploite pleinement le potentiel du CPV en apportant de la compréhension aux variations des paramètres selon une approche multiparamétrique permise par des outils statistiques à plusieurs variables. Cette approche multiparamétrique combine des lois de probabilité aux données

collectées et reliées entre elles ce qui donne la possibilité de construire des modèles prédictifs d'anticipation des dérives.

La FDA précise que « de nombreux outils et techniques, certains statistiques et d'autres plus qualitatifs, peuvent être utilisés pour détecter les variations, les caractériser et en déterminer la cause racine. Nous recommandons que le fabricant utilise des méthodes statistiques quantitatives chaque fois que cela est approprié et faisable. L'examen des variations intra-lots ainsi que des variations inter-lots fait partie d'un programme complet de vérification continue des procédés. » [Traduction libre] (4).

Ainsi, la phase d'analyse de données exploite des logiciels permettant de visualiser et manipuler la donnée. Ces logiciels peuvent être conçus en interne ou bien achetés sous licence. Le choix de logiciels de manipulation statistique de base, tels que Excel, Minitab, JMP, Statgraphics, R ou Statistica permet une utilisation élargie au sein des équipes et d'effectuer les opérations statistiques les plus courantes en s'affranchissant d'une validation du logiciel trop conséquente.

Plusieurs méthodes de visualisation des données existent. L'A3P décrit dans sa revue La Vague plusieurs méthodes telles que le diagramme circulaire pour représenter les données qualitatives, les histogrammes pour visualiser la distribution des données continues, les boîtes à moustache pour comparer les dispersions et les cartes de contrôle pour suivre les performances au fil des lots et les variations des tendances entre les lots (38).

Parmi ces outils et techniques de collecte et d'analyse statistiques des données, automatisées ou non, les industriels doivent faire le choix le plus adapté qui prend en compte différents aspects. Outre les moyens financiers et de ressources à disposition, ce choix doit considérer également le contexte qui est propre au site de production à savoir les besoins, qu'ils soient d'ordres réglementaires ou d'amélioration continue, l'historique et le type de données à disposition, ainsi que le portefeuille produits (nombre de référence, volumétrie des lots).

Par conséquent, l'approche de déploiement du CPV prendra des orientations différentes d'une entreprise à une autre voire d'un site industriel à un autre au sein d'un même groupe pharmaceutique.

Partie III

Implémentation du CPV sur un site de production pharmaceutique

III.1 Le contexte du site A ayant fait l'objet de l'implémentation du CPV

L'entreprise ayant fait l'objet du travail d'implémentation du CPV qui sera à l'étude dans cette partie appartient à un groupe pharmaceutique français spécialisé dans la production et la commercialisation en France et à l'international de spécialités dans les domaines de l'oncologie, du cardio métabolisme, des maladies veineuses, des neurosciences et de de l'immuno-inflammation.

Ce groupe dispose de 16 sites de production. Parmi ces derniers, un site de production de formes sèches situé en France compte environ 1000 collaborateurs et représente près de la moitié de la production du groupe. Par souci de confidentialité, ce dernier sera nommé tout au long de cette partie de thèse par la lettre A. L'importance de ce dernier est illustrée par le volume d'unités produites sur une année : près de 7 milliards de comprimés et gélules représentant environ 250 millions de boîtes de médicaments.

La digitalisation fait également partie des préoccupations du groupe et en particulier du laboratoire A qui a par ailleurs développé sa nouvelle stratégie tournée autour de la donnée. Il s'agit de l'approche dite *data driven* qui d'une manière générale revendique une prise de décision basée sur l'exploitation des données. Appliquée au milieu industriel, cette approche suggère la définition et le pilotage des procédés de fabrication par la donnée.

Un site comme A dispose d'une majorité de produits commercialisés depuis de nombreuses années, dont les phases de développement ont été réalisées bien avant l'émergence de l'approche QbD. Ce faisant, un nombre important de données peuvent manquer au moment d'appliquer le CPV sur certains produits. C'est notamment le cas des CPP et CQA qui n'ont pas été définis aussi rigoureusement que l'exige une approche actuelle de QbD basée sur le risque et la science. La stratégie de déploiement du CPV,

qui s'applique également à ces produits anciens, doit donc prendre en compte ces éléments.

Dans sa revue La Vague n°62, l'association A3P ajoute que : « La démarche CPV est applicable à tous les produits qu'ils soient des produits commercialisés ou des nouveaux produits. Néanmoins, une distinction existe. Les produits commercialisés disposent d'une validation initiale des procédés ancienne et ne disposent pas de toutes les données de développement listant les attributs qualités critiques (CQA) et les paramètres procédé critiques (PPC). Pour les produits commercialisés, il s'avère nécessaire de documenter via une analyse de risque les CQA et PPC afin de justifier la stratégie de contrôle (control strategy), qui fait partie intégrante de la démarche CPV. » (36).

III.2 La phase stratégique du déploiement du CPV

Le projet de déploiement du CPV par le site de production A a mobilisé une équipe pluridisciplinaire (Tableau 3) : Assurance Qualité, industrialisation, production, troubleshooting et data-science renforcée d'une ressource universitaire pharmaceutique externe.

Tableau 3. Ressources pour le projet de déploiement du CPV sur le site A

Acteurs	Actions
Responsable Assurance Qualité	Pilotage du projet
Stagiaire Assurance Qualité	Réalisation des cartes de contrôle et d'une analyse de risque pour guider le choix de la stratégie de déploiement
Responsable des procédés industriels	Profil support en tant que process expert et d'aide au choix de la stratégie de déploiement
Responsable Troubleshooting de la production et data science	Validation des cartes de contrôle

La première étape du projet a été de définir la stratégie du déploiement du projet et particulièrement les aspects suivants :

- Définir les paramètres à inclure dans le suivi en continu des procédés.
- Définir le programme de suivi : fréquence de suivi et limites de contrôle associées aux paramètres.
- Définir le programme de collecte et d'analyse des données.
- Définir la fréquence de génération des rapports périodiques du CPV en fonction du nombre de lots.

Ainsi, outre une étude approfondie des besoins techniques, technologiques et des ressources à allouer au projet, le premier travail de déploiement du suivi en continu des procédés a consisté à définir une méthode permettant de déterminer les paramètres critiques devant être à inclure dans le processus de suivi. En effet, la majorité des produits historiques industrialisés par le site industriel A ont été développés sans prise en compte des exigences d'ICH Q8 lors de la validation initiale du procédé. Cela nécessitait ainsi de se poser la question du choix de leurs paramètres à suivre en continu.

Deux approches étaient possibles pour déterminer ces paramètres. Une première approche dite généraliste a consisté à déterminer les paramètres critiques en procédant par grandes familles de procédés : granulation humide, compression directe, mise en gélule etc.

Il s'agit d'une approche globale qui a l'avantage d'être rapide à réaliser et permet de cribler la majorité des paramètres critiques retrouvés par typologie de procédés de fabrication. En revanche, il s'agit d'une approche moins spécifique que la deuxième approche qui est réalisée produit par produit.

Cette deuxième approche par spécificité de produits est basée sur l'analyse de risque qui reprend de manière rigoureuse les données issues du développement et de l'expérience terrain du produit. Cette approche est bien évidemment plus précise et complète que la première mais également très chronophage et demandeuse de ressources importantes.

L'idée était de comparer les paramètres obtenus via ces deux approches et de conclure sur la stratégie à adopter pour ensuite déployer le CPV.

III.2.1 L'approche par spécificité de produits

La méthodologie employée pour réaliser cette approche repose sur l'application des concepts d'ICH Q8 et d'ICH Q9. En effet, afin de déterminer les CPP et les CQA des produits tels que définis dans ICH Q8, le recours à l'analyse de risque est mentionnée dans ICH Q9.

Aussi cette approche a été testée sur un produit sélectionné en fonction de son niveau d'expertise et de ses connaissances à disposition suffisamment développés pour en appliquer la méthodologie de travail. La méthodologie a suivi le plan de mise à exécution suivant :

1. Choix d'un produit pour lancer le processus

La première étape fut consacrée à la sélection du produit pour débiter. Le choix du produit a été effectué en prenant en considération :

- L'intérêt du procédé de fabrication (similarités avec d'autres procédés)
- La pertinence de travailler sur ce produit (produit stratégique, volumes de production)
- Les connaissances et l'historique (présence/absence d'OOS, nombre de réclamations, etc.)
- L'ancienneté de la validation

2. La définition des objectifs

L'objectif de cette méthodologie a consisté à identifier 3 types de paramètres à suivre et à en estimer les relations et influences mutuelles :

- CQA. Représentatifs de la qualité finale du produit, la plupart proviennent des analyses finales, mais certains peuvent être mesurés pendant le procédé. Par exemple la dureté du comprimé est un exemple de CQA, qui est mesuré également en cours de production par des IPC.

- CPP. Ils ont un impact sur les CQA et proviennent de n'importe quelle étape du procédé. A titre d'exemple, la force de compression exercée par le poinçon supérieur sur la poudre contenue dans la chambre de compression détermine la bonne cohésion du comprimé. La force de compression est un CPP qui a un impact sur le CQA du comprimé vu précédemment : la dureté.
- CMA. La plupart du temps, ils proviennent des contrôles à la réception ou des certificats d'analyse des matières. Par exemple, la qualité d'une matière première décrite par ses caractéristiques telles que la composition minéralogique peut avoir des conséquences sur l'aptitude à la compression du comprimé et donc la qualité finale du produit.

3. L'application de l'analyse de risque

Deux méthodologies étaient disponibles pour définir les paramètres à suivre :

- Une analyse de risque.
- Une définition basée uniquement sur la connaissance des experts.

Il a finalement été décidé que pour cette première étape, la définition des paramètres à suivre se baserait à la fois sur l'analyse de risque et sur la connaissance des experts. En reprenant la méthodologie QbD, l'analyse de risque a suivi les étapes suivantes.

a) Définition du QTPP et identification des CQA

L'analyse de risque se construit tout d'abord en élaborant le profil de qualité cible du produit sélectionné, le QTPP, qui permet ensuite d'identifier les CQA.

Tous les éléments constitutifs du QTPP se trouvent dans les documents et données essentiels émis tout au long du cycle de vie du médicament tels que la formule de fabrication, le dossier de fabrication d'un lot de médicament et certaines données réglementaires retrouvées dans le dossier d'AMM du médicament.

Les spécifications du produit fini sont partie intégrante du QTPP. Ce sont par exemple les caractéristiques physiques du comprimé, la vitesse de libération du principe actif, les seuils d'acceptation en nitrosamines ou encore les seuils de contamination bactériologique.

Ces caractéristiques du QTPP sont alors regroupées en catégories plus globales. Ce sont les CQA. Dans ce travail d'analyse de risque, un total de 7 CQA a été identifié :

- L'apparence du comprimé
- La masse moyenne des comprimés au sein d'un lot de semi-fini
- L'uniformités des masses des comprimés au sein d'un lot de semi-fini
- Le temps de désintégration des comprimés
- Le dosage en principe actif
- Le taux de nitrosamines contenu au sein du produit
- La qualité microbiologique du produit

Ces caractéristiques reflètent la qualité du produit et donc la sécurité du patient.

b) Détermination des CPP et des CMA :

Dans un premier temps, il était nécessaire de lister l'ensemble des paramètres du procédé qui figurent dans le dossier de fabrication du produit. Le tableau 4 illustre un exemple de paramètre : le nombre de rotations effectué par le mélangeur à retournement durant l'une des premières étapes du procédé de fabrication : le mélange des matières lors la phase d'ajout des lubrifiants.

Tableau 4. Listing des paramètres de procédé

PROCESS DESCRIPTION				
Process steps	Under Step	Parameter	Target Value	Type of parameter (PP=Process Parameter, MA=Material)
Addition of lubricants	Lubricant loading cycle	number of rotation	35	PP

Une fois les paramètres listés, il convient de pondérer l'impact de chaque paramètre sur les CQA selon 3 niveaux établis arbitrairement discriminant l'impact le plus faible de l'impact le plus fort : 5, 10, 20. En effet, en cas de dérive du paramètre, l'impact de cette dérive sur les attributs de qualité du produit est évaluée et pondérée comme suit :

- 5 : Impact faible sur la qualité finale du produit / CQA se définissant par une criticité faible du paramètre à considérer dans le procédé de fabrication.
- 10 : Impact modéré sur la qualité finale du produit / CQA se définissant par une criticité modérée du paramètre à considérer dans le procédé de fabrication.
- 20 : Impact élevé sur la qualité finale du produit / CQA se définissant par une criticité élevée du paramètre à considérer dans le procédé de fabrication.

Pour se faire, la situation du risque est évaluée en apportant une justification rationnelle. Si le risque d'impact du paramètre sur au moins un des CQA est évalué au maximum c'est-à-dire à 20 alors ce paramètre est qualifié comme étant critique (CPP). Cette étape de l'analyse de risque suffit à elle seule pour déterminer les CPP.

Toujours pour ce même exemple du nombre de rotation du mélangeur, la situation du risque a permis d'estimer la criticité de ce paramètre comme élevée le qualifiant ainsi de CPP.

En effet, si le nombre de rotations varie à la baisse ou à la hausse, il y a respectivement un risque d'hétérogénéité de mélange ou de dé-mélange pouvant impacter notamment l'uniformité des masses des comprimés, les temps de désintégration et le dosage en principe actif (Tableau 5).

Grâce à la connaissance terrain, l'estimation de la criticité du paramètre a été établie et en particulier par rapport à l'uniformité des masses. De ce fait, en cas de dérive du paramètre, l'impact sur ce CQA sera majeur. Ce PP est donc un CPP.

Tableau 5. Evaluation du risque du PP sur les CQA et détermination des CPP

RISK ASSESSMENT : SEVERITY										
Risk situation	Appearance	Average mass	Mass uniformity	Disintegration time	Assay	Nitrosamines	Microbiological quality	Rational for CQA impact	Criticality	Type of parameter
									(Yes / No)	(MAB - Material attribute, PP - Process Parameter, CQA - Critical quality attribute, CPP - Critical process parameter)
Due to the low and high number of rotations, there is a risk on the mixing heterogeneity and demixing, respectively, and may impact the uniformity of mass, the disintegration time and the assay	5	NA	20	5	5	NA	NA	A mixing heterogeneity may have consequences in term of variability of mass uniformity and assay on the final product	Yes	CPP

c) Calcul du risque

Pour aller plus loin, afin de qualifier le niveau de risque du CPP, il est possible de procéder au calcul du risque initial en prenant en compte les éléments de détectabilité, de sévérité et de probabilité d'occurrence toujours avec la même pondération (tableau 6). Cette échelle est choisie afin d'exacerber le score de risque résultant de la multiplication de ces 3 critères d'influence.

Tableau 6. Calcul du risque initial des CPP

INITIAL RISK				
Severity (S) {5=Low 10=Moderate 20=High}	Probability P1 {5=Never occurs 10=Already occurs or may occur 20=Frequency}	Detectability D1 {5=Detectable 10=Sometimes detectable 20=Not detectable}	P1*D1	Criticality (C) Initial Risk (C=S*P1*D1)
20	5	20	100	2000

Selon le niveau du risque, il est souhaitable ou non d'inclure définitivement le CPP dans les paramètres à inclure dans le suivi CPV. En effet, certains leviers de maîtrise du risque tels que des moyens de détectabilité permettent d'atténuer le risque de telle manière à reconsidérer la criticité initiale du paramètre et la pertinence de le suivre en continu. La revue des paramètres à inclure se fait en équipe après discussion de l'analyse de risque spécifique au produit.

III.2.2 L'approche généraliste par typologie de procédés

Le but de l'approche généraliste a été de réaliser un recensement des paramètres critiques retrouvés sur chaque catégorie de procédés de fabrication exécutés sur le site A.

Pour se faire, une maquette a été construite afin d'évaluer les impacts de chaque paramètre des procédés sur des CQA représentatifs du besoin final du patient :

- La possibilité pour le patient de prendre le comprimé,
- L'assurance d'une dose complète de principe actif,
- La biodisponibilité du principe actif.

Afin de respecter ces CQA globaux du point de vue de la sécurité d'emploi du médicament pour le patient, la prise en compte de CQA « intermédiaires » plus descriptifs des caractéristiques usuelles des produits de forme sèche a été nécessaire. Ces derniers sont assez semblables à ceux retrouvés via l'analyse de risque qui a été menée spécifiquement pour un produit du site. Ce sont le dosage, la pureté, la qualité microbiologique etc.

En parallèle, il a été établi la liste suivante des familles de procédés de fabrication retrouvés sur le site :

- Granulation humide par Mélangeurs Granulateurs Sécheurs
- Granulation en Lit d'Air Fluidisé
- Compression Directe – granulation par mélangeur à socs
- Compression directe – granulation par retournement
- Mise en gélule

Pour chaque catégorie de procédé, un produit du site pertinent est sélectionné afin d'extraire informatiquement la liste de ses paramètres. Puis par la suite, l'évaluation de l'impact et du risque de dérive d'un de ces paramètres sur les CQA est réalisée de manière globale. De cette façon, les paramètres critiques du procédé en question ressortent et peuvent être extrapolés pour l'ensemble des produits appartenant à cette catégorie de procédé.

L'évaluation des CMA suit le même principe bien que moins applicable par cette méthode puisque les matières constituent une grande partie de la spécificité du produit.

La criticité des paramètres est établie moins scientifiquement qu'avec l'approche spécifique en considérant d'abord le retour de l'expérience acquise en production et les avis des experts.

A cette étape, il est ainsi primordial d'inclure les personnes renseignées sur le procédé de fabrication combinant leur expérience et la connaissance historique des dérives observées. La façon de faire est plus arbitraire et empirique car elle ne tient pas compte des spécificités de chaque produit.

L'ensemble des familles de procédés énoncées plus haut a fait l'objet de ce travail de recensement et d'évaluation de criticité afin de construire un rapport de référencement des paramètres critiques des procédés de fabrication du site.

III.2.3 Comparaison des deux approches et discussion

Une fois ces deux approches généraliste et spécifique définies et mises en exécution, il a été possible de les comparer en exploitant les résultats obtenus pour un produit, dont l'application des deux approches a renseigné les CPP et CMA. Par ce moyen, la finalité est de pouvoir comparer la valeur ajoutée de chaque méthode et conclure sur la stratégie à adopter pour le déploiement du CPV.

L'objectif de ce travail de comparaison est de montrer que l'approche généraliste, bien que moins rigoureuse et scientifique, permet d'obtenir l'essentiel des paramètres critiques du procédé devant faire l'objet d'un suivi en continu. Cela revient à prouver que pour les produits historiques commercialisés depuis longtemps, le retour d'expérience et la connaissance acquise sur ce dernier priment et sont aussi efficaces qu'une analyse de risque poussée.

Cependant, en comparant les résultats obtenus via les deux approches, il apparaît que la spécificité du produit ajoute de l'information sur les paramètres à suivre en CPV et que certains paramètres peuvent être omis en ne considérant que l'approché généraliste.

En prenant l'exemple du produit ayant fait l'objet de la comparaison des deux approches, des subtilités apparaissent. En effet, un séchage en 3 phases est réalisé lors de la granulation de ce produit et cette étape démontre une criticité sur la qualité du produit fini.

De ce fait, certains paramètres constitutifs de ces 3 phases de séchage doivent être suivis en continu. L'approche généraliste n'a pas permis d'identifier la criticité de ces paramètres de séchage car ce dernier est un aspect spécifiquement lié au produit (tableau 7).

Ainsi, concernant certains aspects tels que les CMA et autres particularités des produits, il convient de tenir compte de cet aspect spécifique du produit au moment de définir les paramètres de suivi.

Il fallait donc combiner ces deux approches dont l'une est complète mais chronophage et l'autre générale mais plus réaliste afin de trouver un compromis.

La façon la plus optimale de procéder reviendrait à suivre en CPV les paramètres généraux déterminés via l'approche généraliste auxquels viendraient se surajouter les spécificités du produit.

Pour se faire, le déploiement du CPV devrait se faire produit par produit avec des sessions de travail dédiées, en adoptant un regard critique qui tient compte des spécificités des produits au moment de la revue des paramètres.

Sans avoir nécessairement recours aux outils d'analyse de risque, l'avis des experts produit, quel que soit leur profil : opérateurs, superviseur de production, process expert, etc. permet d'identifier ces spécificités. Le partage des connaissances au sein d'une équipe multidisciplinaire est aussi un moteur d'identification de pistes d'amélioration des procédés, et ce en amont du lancement du CPV.

Tableau 7. Paramètres obtenus via les différentes approches

Etape du procédé	Approche spécifique Paramètres retenus par Analyse de risque	Approche généraliste Paramètres retenus pour un procédé de granulation humide
Pesée	NA	NA
Mélange	Vitesse de rotation de la turbine Durée	Température du produit en fin de mélange
Mouillage	Durée Vitesse de rotation de la turbine Quantité de liquide de mouillage	Durée Température du produit en fin de mouillage
Granulation	Puissance dissipée de la turbine Durée Vitesse de rotation de la turbine	Puissance dissipée de la turbine Durée Température de fin de granulation
Séchage	Durée (phase 3) Perte à la dessiccation en fin de séchage Vide (phase 3) Température du produit à 10 min de séchage (phase 3)	NA
Refroidissement	Température du produit	NA
Calibrage	Taille et type de grille de calibrage	Durée de calibrage
Phase de chargement des lubrifiants	Nombre de rotation	NA
Compression	Force de compression Hauteur de remplissage Dureté des comprimés Uniformité de masse	Force de compression Hauteur de remplissage Dureté des comprimés Hauteur de compression Ratio dureté/force
Paramètres / entrants	14	7
IPC / résultantes	5	5
TOTAL	19	12

Par ailleurs, le CPV ne se limite pas seulement dans son suivi aux paramètres critiques des procédés. Certaines résultantes du procédé, constitutifs des CQA, ont aussi vocation à être suivi continuellement. C'est le cas par exemple de l'humidité résiduelle, qui n'est pas un paramètre du procédé de fabrication mais une résultante de ce dernier.

En reprenant pour ce produit l'exemple de la phase de séchage du grain, le temps pour lequel la pression au sein du Mélangeur Sécheur Granulateur est inférieure à 100 hPa ne représente pas un paramètre critique mais reflète cependant la qualité finale du séchage. D'un point de vue performance, cela représente la durée réelle du séchage pour laquelle les conditions sont optimales afin d'obtenir un grain présentant une aptitude à la compression idéale.

Quoi qu'il en soit, cela illustre que la justification du suivi d'un paramètre ou d'une résultante du procédé ayant un impact sur le produit se fait avec une certaine logique de maîtrise de la qualité du produit.

L'implémentation du CPV chez les industriels se fait progressivement et les agences réglementaires ont conscience des défis que cela représente. Ainsi une souplesse est admise pour les produits déjà commercialisés, tant que la démarche de déploiement démontre une volonté par l'industriel d'améliorer ses processus d'assurance de la qualité.

III.3 La phase opérationnelle du déploiement du CPV

III.3.1 La collecte des données

Le déploiement du CPV a demandé en amont du lancement de la phase opérationnelle d'avoir tous les moyens nécessaires à disposition pour manier les données issues de la production.

Ainsi, la phase de stratégie du déploiement du CPV a également concerné un travail de réflexion sur la définition des outils à utiliser dans le cadre du suivi des procédés. Les étapes suivantes ont permis de définir le programme de collecte des données.

- La cartographie des sources de données afin d'évaluer si et comment les données peuvent être récupérées.
- Comment extraire les données
- Comment mettre en forme les données

Pour ce qui a concerné la cartographie des données du site, la sélection d'un produit d'intérêt a permis d'identifier les sources de données suivantes :

- Données non numérisées
- Données numérisées, non vérifiées
- Données numérisées, et vérifiées
- Données numérisées automatiquement

L'identification d'une part de ces données et d'autre part des moyens en place de collecte et d'accès aux données ont permis de constater que l'utilisateur devait auparavant exploiter plusieurs systèmes informatiques de manière indépendante et chronophage pour effectuer des extractions de données manuellement à partir de chacun de ces systèmes.

Le besoin de concevoir un nouvel outil permettant de centraliser les différents types de données de manière automatique a donc émergé de ce constat. Fort de cela, les départements du pôle des procédés industriels, de la transposition industrielle et du service expert de gestion des données ont travaillé conjointement afin de développer une solution informatique en interne.

Ainsi, aujourd'hui, les différents systèmes de collecte et de saisie des données sont interreliés et mis en commun sur une plateforme numérique hébergée par Google.

En ce qui a concerné la mise en forme des données, un outil BI a parallèlement été développé via la plateforme Streamlit afin de récupérer les données et de les manipuler statistiquement. Il s'agit d'un outil ayant vocation à être manié dans un but de maîtrise statistique des procédés.

Cet outil sert notamment à déterminer les limites de contrôles ou tendances des paramètres suivis en continu pour chaque produit du site. En effet, cet outil permet de simuler les limites de contrôle en exploitant des données collectées sur la plateforme.

Par ailleurs, cet outil de manipulation des données streamlit permet aussi d'effectuer de nombreux traitements statistiques. Il permet d'estimer les variances cumulées des données ce qui offre l'avantage de s'affranchir des micro-variations autour de la moyenne. Il est également utile au calcul des indices de capabilité C_p et C_{pK} du procédé.

III.3.2 La création des cartes de contrôle

En se basant sur les données récupérées et selon des règles statistiques, des limites de contrôle sont définies pour chaque CPP/CMA/CQA identifiés par produit. Cela passe par

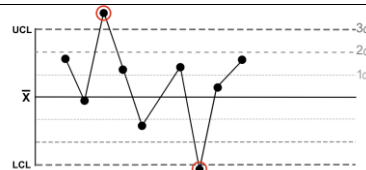
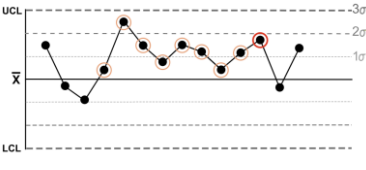
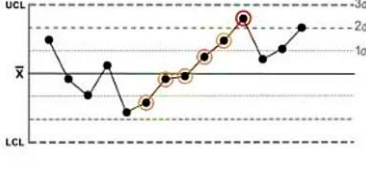
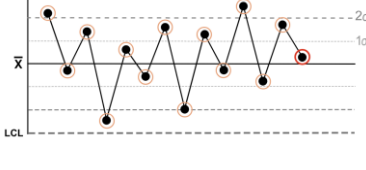
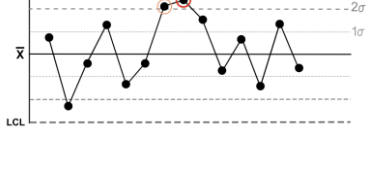
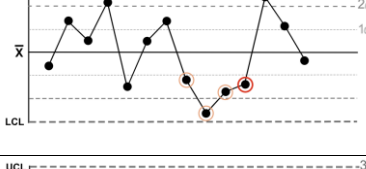
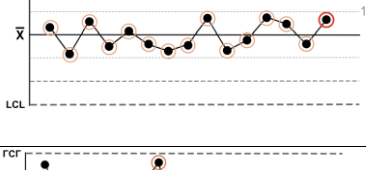
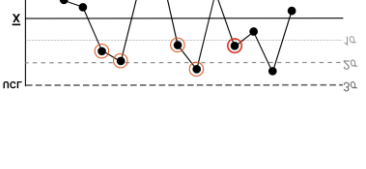
la création de cartes de contrôle associées à chaque paramètre du procédé de fabrication du produit, outil essentiel à la maîtrise statistique des procédés.

Selon la revue La vague n°78, « Les cartes de contrôle sont des graphiques qui tracent des données quantitatives continues/discrètes de procédé en séquences ordonnées chronologiquement. La plupart des cartes de contrôle incluent une ligne centrale, une limite de contrôle supérieure et une limite de contrôle inférieure. La ligne centrale représente la moyenne du procédé μ . Les limites de contrôle représentent la variation du procédé. Les cartes de contrôle peuvent également inclure les limites de spécification inférieure et supérieure » (38).

Les limites de contrôle sont des limites bien plus restrictives que les limites de spécification. Ces limites de contrôle sont établies dans un fonctionnement normal du procédé, pour garantir la maîtrise des variations des valeurs des paramètres dans un intervalle étroit. D'autre part, les cartes de contrôle sont un excellent outil pour visualiser l'apparition de tendances entre les lots.

En effet, afin d'interpréter les séries de valeurs observées graphiquement, des règles statistiques ont été publiées par Lloyd S Nelson en 1984 (40). Ces règles, au nombre de 8 (Tableau 8), permettent ainsi d'identifier, selon des schémas types, certaines dérives du procédé (40). Elles se basent notamment sur l'analyse de l'écart type des valeurs incriminées par rapport à la moyenne et l'aspect itératif de ces séries de valeurs atypiques.

Tableau 8. Les règles de Nelson (modifié à partir de (40))

Règles	Description	Exemple	Problème potentiel
1	Un point est à plus de 3 écarts-types de la moyenne		Anomalie statistique majeure indiquant un changement dans le procédé.
2	9 (ou plus) points consécutifs sont du même côté de la moyenne.		Biais ou tendance systématique.
3	6 (ou plus) points consécutifs sont en augmentation ou diminution continue.		Dérive régulière du procédé.
4	14 (ou plus) points consécutifs alternent de direction.		Comportement cyclique anormal.
5	2 ou 3 points consécutifs sur 3 sont à plus de 2 écarts-types de la moyenne dans la même direction.		Variation soutenue dans une direction.
6	4 ou 5 points consécutifs sur 5 sont à plus de 1 écart-type de la moyenne dans la même direction		Série de petites variations dans la même direction.
7	15 points consécutifs sont tous à moins de 1 écart-type de la moyenne de chaque côté.		Manque de variabilité.
8	8 points consécutifs existent, mais aucun n'est à moins de 1 écart-type de la moyenne, et les points sont répartis de part et d'autre de la moyenne.		Distribution excessive des points autour de la moyenne.

Ainsi, les fonctionnalités d'un tel outil statistique permettent une visualisation graphique des données ce qui représente un intérêt considérable pour un site de production pharmaceutique en termes d'investigation et de maîtrise des procédés.

Sur l'exemple illustré en figure 11, une analyse de dosage de principe actif en provenance des laboratoires de contrôle qualité est filtrée sur l'outil streamlit pour n'apparaître que pour un produit sélectionné.

Les données issues des analyses laboratoires sont collectées et traitées par cet outil statistique qui permet de faire une simulation des limites de contrôle à appliquer par rapport à la moyenne vraie calculée sur l'ensemble des valeurs individuelles filtrées sur une période.

Le dosage de ce produit possède des limites de spécification supérieure et inférieure telles que décrites dans son dossier AMM.

Les bornes supérieure et inférieure des limites de spécification sont ainsi retrouvées en complément des bornes supérieure et inférieure des limites de contrôle simulées qui sont désignées respectivement par USL, LSL, UCL et LCL.

En plus de simuler les limites de contrôle, l'outil calcule automatiquement les indices de capacité, moyennes et écart type à partir des données sélectionnées selon la plage temporelle.

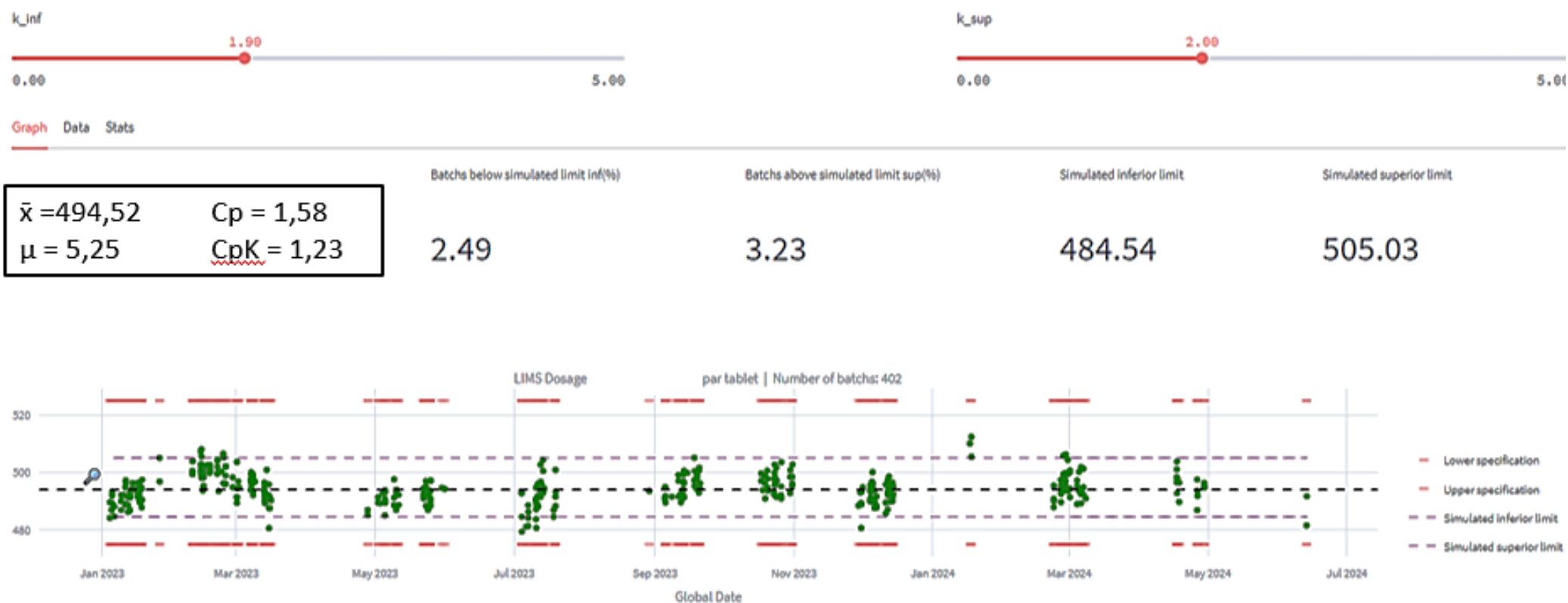


Figure 11. Exemple d'une carte de contrôle

III.3.3 Le principe de l'alerting

Pour faire le lien entre les données collectées, les limites de contrôle préétablies statistiquement via ces données et leur intégration au processus de routine de suivi en continu des procédés, il a été mis en place une interface nommée Limits.

Il s'agit d'une banque de données créée spécifiquement pour le CPV ayant vocation à enregistrer les valeurs des bornes inférieures et supérieures des limites de contrôle, une fois qu'elles ont pu être déterminées.

Cette banque Limits est mise en relation avec la plateforme de collecte des données (Figure11). C'est ce lien entre les deux plateformes qui permet le bon fonctionnement du CPV au quotidien. En effet, lors de la collecte des données, la google plateforme compare les valeurs captées avec les limites de contrôle enregistrées sur la plateforme Limits.

En cas de dérive OOT, c'est-à-dire lorsqu'une valeur captée est en dehors de l'intervalle formé par les limites de contrôle, une alerte est émise via Teams aux personnes responsables dans un périmètre identifié. C'est le principe de l'alerting, processus répété deux fois par jour ce qui permettra d'assurer une surveillance efficace des procédés à l'échelle quotidienne, une fois déployé à l'ensemble des produits du site.

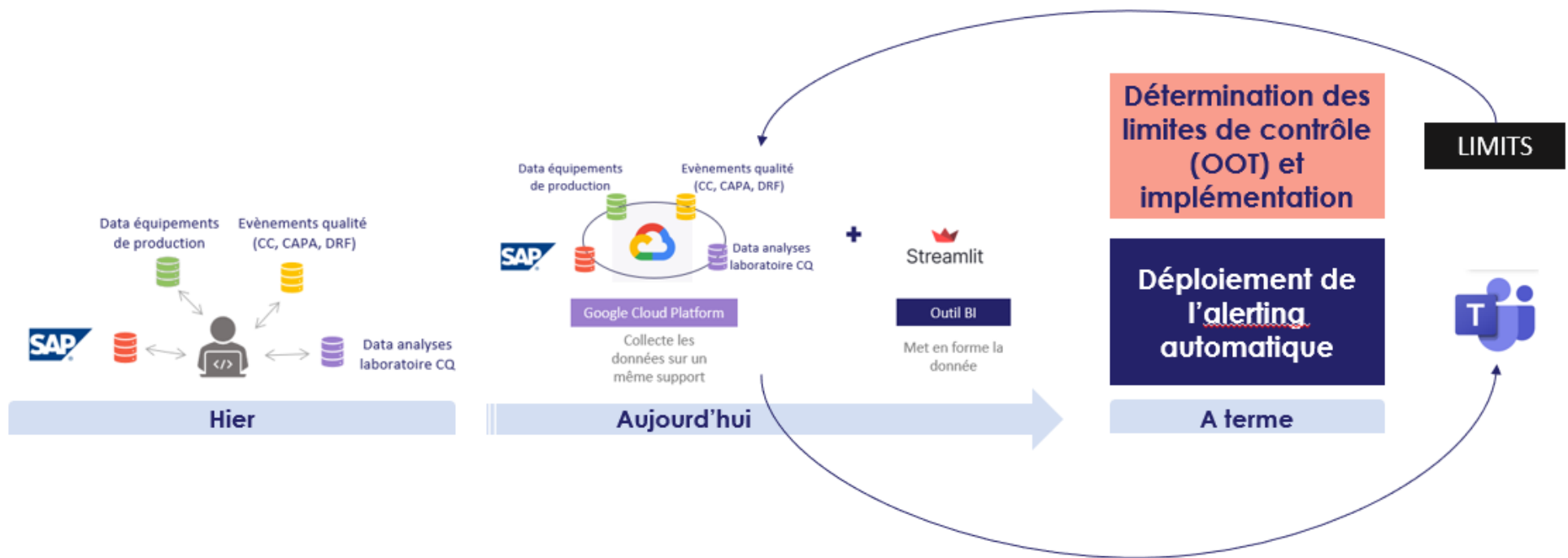


Figure 12. Fonctionnalisation des systèmes d'acquisition et de traitement des données dans le cadre de la surveillance des procédés

III.3.4 La génération des rapports du CPV en lien avec la RQP

Au sein du site A, l'instauration du CPV a également vocation à enrichir le processus de RQP au moyen de revues périodiques venant compiler l'ensemble des informations émanant du suivi en continu des procédés. Ces revues propres au CPV sont des rapports générés automatiquement dont les conclusions sont amenées après analyses approfondies des données.

Ce faisant, le CPV tel qu'il est défini au sein du laboratoire A ne se substitue pas au processus de RQP mais constitue un outil supplémentaire contribuant au maintien de l'état validé des procédés. Effectivement, seule la RQP permet de statuer sur cet état de validation car elle est une revue bien plus exhaustive.

En revanche, le CPV pourra à terme remplacer intégralement le processus de revalidation périodique car son niveau d'information et de maîtrise des procédés est assurément plus riche et s'intègre de manière très pertinente au cycle de vie du médicament.

Aussi, la surveillance des procédés est assurée via 3 leviers (figure 13). Premièrement, un processus d'alerting est mis en place pour assurer la surveillance quotidienne des produits pouvant donner lieu à des investigations en cas d'alerte.

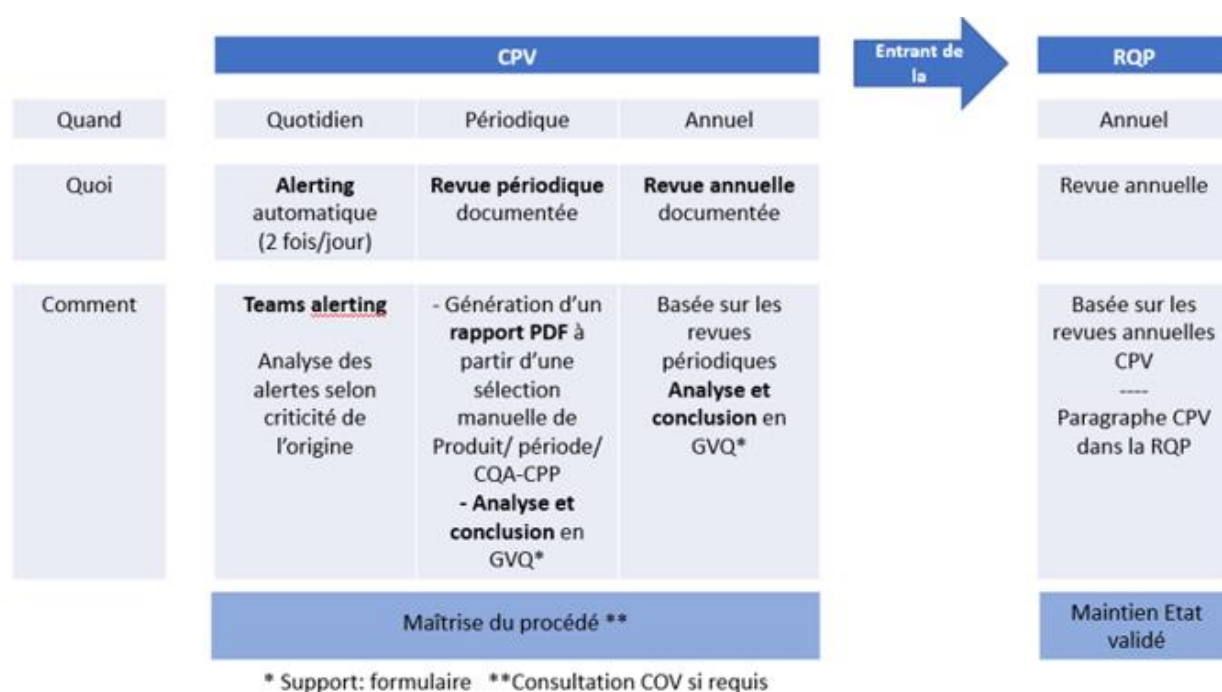


Figure 13. Fréquences et intérêts des différents processus du CPV au sein du site A

De plus, des rapports périodiques de suivi des CPP/CMA/CQA sont générés à des fréquences ajustées en fonction de la volumétrie du produit en question. Les fréquences sont en effet ajustées afin d'acquérir une meilleure compréhension du procédé et de fait un contrôle optimal de celui-ci.

Enfin, une revue annuelle du CPV est établie afin d'alimenter la RQP annuelle. Cette dernière se base sur les rapports périodiques et apporte des conclusions et analyses quant à la démonstration du niveau de maîtrise du procédé de fabrication.

III.4 Approche benchmarking du déploiement du CPV chez d'autres industriels

Dans le cadre d'un travail de réflexion sur les diverses possibilités stratégiques de déploiement du CPV sur les sites de production pharmaceutiques, deux industriels ont accepté de faire l'objet de questionnements sur cette thématique.

Tout d'abord, Madame Catherine Perdereau, consultante en développement pharmaceutique et CMC a répondu à mes questions sur le déploiement de cet outil au travers de son expérience professionnelle.

Enfin, Madame Anne Rigoulot, Directrice de la plateforme des nouvelles technologies a partagé son expertise sur le sujet en l'illustrant via le cas de figure de la sous-traitance pharmaceutique.

III.4.1 Entretien avec Catherine Perdereau

Les éléments présentés ci-contre proviennent d'un entretien ayant eu lieu le 26/06/2024 avec Madame Catherine Perdereau, consultante en développement pharmaceutique et CMC. Experte en formulation, développement de procédés, industrialisation et validation (41), Mme Perdereau a une très bonne connaissance des enjeux véhiculés par le CPV puisqu'elle a pu accompagner le déploiement du CPV sur un site de production pharmaceutique de formes sèches nommé B dans le cadre de cette thèse.

1. Le contexte du site

Il s'agit d'un site de production principalement dédié à la fabrication d'antidiabétiques oraux sous formes de comprimés à libération immédiate ou prolongée contenant un ou plusieurs principes actifs. On dénombrait sur le site une quinzaine de références de formes à libération prolongée ainsi qu'une vingtaine de références de formes à libération immédiate.

La complexité de la production est accentuée par la diversité des dosages et des sources de principes actifs. En outre, plusieurs procédés de fabrication distincts sont utilisés selon les spécificités des pays, ce qui nécessite la gestion de plusieurs produits finis par semi-finis.

Le niveau d'automatisation du site reste partiel, ce qui a aussi présenté des défis quant à l'implémentation du CPV.

2. Quelle stratégie a été adoptée pour déployer le CPV sur ces produits ?

La première étape a consisté à définir ce qu'est un produit homogène. Pour ce faire, les produits ont été regroupés en familles similaires d'un point de vue du procédé de fabrication, ce qui a permis de constituer environ 50 familles distinctes. Par exemple, la famille (A) regroupe un principe actif avec un dosage donné produit selon un procédé donné, avec un train d'équipements donné en provenance d'un sourcing spécifique.

Chaque famille dispose d'une analyse de risque qui lui est propre et qui a également servi pour les processus de validation des procédés et de change control. À partir de ces analyses de risque, les paramètres critiques des procédés, les IPC et les analyses de laboratoire critiques ont été identifiés.

Un essai pilote a été réalisé sur certaines références dans les conditions les plus défavorables pour mesurer la pertinence du suivi de ces paramètres sur ces familles de produits.

3. Quels outils sont mobilisés dans le cadre du déploiement du CPV ?

Initialement, il n'y avait pas d'outils automatisés pour la collecte et la compilation des données, ce qui représentait une charge de travail énorme. Tous les résultats des IPC devaient être saisis manuellement dans un formulaire dédié.

Par la suite, une base de données a été développée pour centraliser les informations issues des formulaires et partiellement celles des procédés de fabrication.

Cette base est connectée à un outil statistique, Statistica, pour l'exploitation et la mise en forme des données. Les OOT sont définis en utilisant des outils de maîtrise statistique, et permettent de déterminer un intervalle dans lequel le process est jugé stable. Ces limites sont revues annuellement par un comité pluridisciplinaire, en tenant compte des évolutions observées au cours de l'année précédente.

4. Quelle est la fréquence de génération des rapports du CPV ?

Les rapports de CPV sont générés à des fréquences trimestrielles, annuelles ou ajustés selon le volume de lots et la criticité des produits. Les produits à problèmes font l'objet de fréquences de revue plus resserrées tandis que les produits peu critiques ont des fréquences élargies. Par ailleurs, un nombre de lots peu élevé à l'année limitera la fréquence de génération des rapports de CPV à une maille plus élargie.

Les rapports automatiques sont générés via l'outil Statistica pour une famille de produits spécifique sur une période définie. Ces rapports intègrent des statistiques, des graphiques et des analyses de tendances sur divers paramètres, tels que les IPC, les éléments du CQ, la capacité du process, et permettent d'amener une comparaison avec les données historiques.

La base du rapport est ensuite complétée manuellement par une personne compétente qui apporte un regard critique sur les données, émet des hypothèses sur les sorties de tendances, ajoute des informations issues de rapports d'investigation suite à des

déviations et des OOS, ajoute des éléments concernant les CAPA ou les CC en cours, les décisions prises en comité qualité etc...

Par ailleurs, il y a pour chaque famille de produits une réunion de revue annuelle des tendances, à laquelle participent la production, le CQ, la qualité et la direction du site, pour prendre les décisions sur les actions à mettre en place et la revue des normes OOT pour l'année suivante. Les informations issues de ces rapports alimentent la RQP annuelle, fournissant une vision consolidée de la performance globale du procédé de fabrication.

5. Etat des lieux et avancement du projet

Actuellement, le projet est entièrement déployé sur le site pour tous les produits. Cependant, les IPC sont toujours saisis manuellement. Aussi, une automatisation de la collecte des données est envisagée lors du prochain renouvellement des équipements de laboratoire.

6. Synthèse

Le site B, qui est dédié à la production de formes sèches, a structuré le déploiement du CPV en regroupant ses produits en 50 familles homogènes sur la base des procédés de fabrication et des sources de matières premières. Une analyse de risques spécifique a permis d'identifier les paramètres critiques, les IPC et les analyses de laboratoire à inclure dans le suivi CPV pour chaque famille. Bien que le site ne soit que partiellement automatisé, une base de données centralisée et l'outil Statistica ont été mis en place pour collecter et analyser les données. Les rapports de CPV, générés trimestriellement ou selon la criticité, incluent des analyses statistiques et des observations qualitatives pour guider les décisions. Le projet est pleinement opérationnel, mais une automatisation complète des collectes de données est prévue pour optimiser le processus.

III.4.2 Entretien avec Anne Rigoulot

Les éléments présentés ci-contre proviennent d'un entretien ayant eu lieu le 06/09/2024 avec Madame Anne Rigoulot, Directrice de la plateforme nouvelles technologies (42) chez un façonnier pharmaceutique français, nommé ici C. Cette plateforme est dédiée au développement, à l'industrialisation et à la production de médicaments innovants exploitant des technologies à base de microsphères et nanoparticules. Forte d'une expérience de 35 ans dans l'industrie pharmaceutique, Madame Rigoulot est membre active de l'association A3P où elle a pu participer à des sessions de travail sur l'application de l'approche QbD et le déploiement du CPV dans les industries de santé. Madame Rigoulot a par ailleurs collaboré au projet de déploiement du CPV chez Sanofi Pasteur entre 2012 et 2016. Elle pilote actuellement le déploiement du CPV sur un nouveau procédé de fabrication.

1. Le contexte du site

Le site C appartient à un groupe français de sous-traitance pharmaceutique présent dans le monde entier. Le site est spécialisé dans la production de formes sèches pour 20% de son activité et d'ampoules injectables pour 80% de son activité. Les procédés de fabrication d'ampoules incluent une phase de stérilisation terminale ou de répartition aseptique. Dans le cadre de sa stratégie de diversification, le site a démarré en 2018 un projet d'industrialisation d'un procédé utilisant la technologie des microsphères pour une libération prolongée, impliquant l'association d'un principe actif à un polymère, le tout produit de manière aseptique sous isolateur.

2. Quelle est la stratégie de déploiement du CPV ?

Le déploiement du QbD initié pendant la phase d'industrialisation du procédé est la 1^{ère} étape du cycle de vie du produit. L'implémentation du QbD a permis d'identifier les CQA

du produit et les CPP du procédé. Cette connaissance et compréhension du procédé a été acquise tout au long du développement et de l'industrialisation du procédé via la production d'un grand nombre de lot à échelle industrielle. A ce titre, tout un travail d'analyse des criticités est en cours.

La validation du procédé représentant la 2nd étape déterminante du cycle de vie, sera réalisée sur les 9 lots premiers lots de production afin de démontrer la reproductibilité du procédé et la qualité du produit.

Une première phase préliminaire au déploiement du CPV de routine sera réalisée sur les 30 premiers lots produits. Cette phase inclut la validation du procédé, l'estimation de la capacité, l'évaluation de la dispersion des données et l'établissement des limites de contrôle.

Si le procédé est bien maîtrisé, un CPV de routine sera alors mis en place. Cette étape implique une forte collaboration entre les responsables d'équipe, l'assurance qualité opérationnelle et les opérateurs, avec une analyse des tendances et des comparaisons lot après lot à partir des cartes de contrôle.

Une fois le CPV mis en place sur le projet microsphères, il sera ensuite étendu à l'ensemble des produits du site. Pour ces derniers, les justifications des CQA et CPP doivent être obtenus auprès des clients dans un but de rationalisation. Néanmoins, il convient de rester flexible pour les produits historiques dont ces éléments peuvent parfois manquer.

3. Quels outils sont mobilisés dans le cadre du déploiement du CPV ?

Actuellement, la collecte des données et leur analyse se font manuellement. Il n'y a pas encore d'outil statistique dédié, mais l'achat d'un logiciel spécialisé est prévu dans un avenir proche. En parallèle, une formation à l'approche de la maîtrise statistique des procédés sera mise en place pour les équipes afin de renforcer leur compréhension et leur implication dans le projet de déploiement du CPV.

4. Quelle est la fréquence de génération des rapports de CPV ?

La fréquence des rapports de CPV est définie en fonction du nombre de lots fabriqués par an pour chaque produit. La règle générale stipule qu'une analyse est effectuée tous les 10 lots en moyenne, selon la procédure en vigueur. Cependant, il est précisé que la périodicité optimale varie entre 10 et 15 lots. En effet, au-delà de 15 lots, la quantité de données à analyser devient trop importante, ce qui peut rendre l'évaluation moins approfondie et plus difficile à interpréter. Pour les produits dont la production annuelle est inférieure à 15 lots, l'analyse est réalisée en fin de campagne ou lorsque le nombre de lots est suffisant pour une évaluation significative.

5. Etat des lieux et avancement du projet

Le projet est encore à ses débuts, mais la présentation aux équipes a suscité un intérêt notable. Cependant, un point de vigilance a été identifié concernant la culture qualité du site. En effet la mise en place du CPV nécessite un changement culturel et une approche de la qualité plus intégrée, ce qui pourrait représenter un frein potentiel à l'adoption complète du CPV. Ce défi culturel nécessite une sensibilisation accrue et un accompagnement adapté pour éviter tout découragement et assurer une transition réussie vers cette nouvelle approche. L'engagement des équipes sera crucial pour mener à bien ce projet et garantir sa pérennité.

6. Synthèse

Le site C, façonnier pharmaceutique spécialisé dans les ampoules injectables et les formes sèches, a intégré le CPV dès la phase d'industrialisation d'un procédé innovant à base de microsphères. L'approche QbD a permis d'identifier les CQA et CPP dès le développement, et la validation de procédé a été réalisée sur les premiers lots pour démontrer la reproductibilité. Une phase préliminaire sur 30 lots a ensuite permis

d'estimer la capacité et d'établir les limites de contrôle. Actuellement, les outils de collecte et d'analyse des données restent manuels, mais un logiciel statistique est prévu, accompagné de formations pour les équipes. Bien que le projet en soit encore à ses débuts, les bases d'un déploiement progressif du CPV sont posées, avec des rapports générés tous les 10 à 15 lots pour assurer un suivi rigoureux.

III.4.3 Discussion

Les stratégies de déploiement du CPV des trois sites industriels analysés et identifiés au travers du tableau 9 montrent certaines différences en termes d'interprétation conceptuelle du CPV, de méthodologie de déploiement et de niveau d'automatisation qui sont influencés par les spécificités de production et le contexte propres aux sites.

Le site industriel du laboratoire A est principalement orienté vers la production de formes sèches dont il bénéficie d'une solide expérience avec des produits développés depuis de nombreuses années. L'implémentation du CPV sur ce site fait face au défi d'absence de données issues des méthodologies QbD pour les produits historiques. La stratégie mise en place pour déterminer les paramètres à suivre repose alors sur une approche hybride, combinant l'analyse généraliste par typologie de procédés et la prise en compte des spécificités du produit. Par exemple, pour des procédés comme la granulation humide ou la compression directe, des paramètres critiques sont identifiés en fonction de grandes familles de procédé, ce qui permet un déploiement initial rapide et global. Cependant, cette approche est complétée par une analyse plus pointue par produit afin de capturer des particularités qui ne sont pas visibles avec une approche globale. Cette approche dénuée d'analyse de risque nécessite tout de même des sessions de travail spécifiques au déploiement du CPV par produit et ainsi de mobiliser des ressources.

Par ailleurs, le site A a mis en place un outil automatisé de collecte et de traitement des données via une plateforme intégrée et un outil de manipulation statistique. Cette digitalisation permet une surveillance en temps réel des procédés grâce à un système d'alerting automatisé, qui envoie des notifications en cas de dérive en dehors des limites de contrôle. De plus, la génération des rapports se fait automatiquement de manière

périodique et annuelle venant confirmer la maîtrise du procédé en alimentant la RQP. Cette avance numérique confère au site A un avantage dans l'utilisation du CPV par rapport aux autres sites. Cependant, cette démarche CPV est toujours en cours de déploiement.

Le site B de production d'antidiabétiques oraux adopte une approche différente. Bien qu'il s'agisse d'un site de production de formes sèches historiques semblables à celles retrouvées chez A, ce site doit traiter une grande diversité de références et de sourcing de principes actifs, ce qui complexifie l'inclusion de ces produits dans le CPV sans passer par un travail fastidieux de détermination des paramètres critiques. A l'instar du laboratoire A, celui-ci a donc réalisé un travail de regroupement mais cette fois-ci par similarités de produits. Ainsi, la stratégie de déploiement repose sur une analyse de risque par famille de produits homogènes, chaque famille faisant l'objet d'une analyse de risques pour identifier les CPP et les CQA.

Contrairement à A, le processus de CPV est seulement partiellement automatisé : les données sont centralisées dans une base de données, mais la saisie reste en grande partie manuelle, notamment pour les IPC et les analyses laboratoires. Néanmoins, le site utilise un logiciel statistique pour la compilation et l'analyse des données, ce qui permet une génération automatisée de rapports selon une fréquence trimestrielle, annuelle ou ajustée en fonction de la volumétrie et de la criticité du produit. Le contenu de ces revues alimente également la RQP. Le CPV est entièrement déployé sur le site, mais des limites persistent, notamment au niveau de la collecte manuelle des données. Par ailleurs, ce site n'utilise pas le processus de CPV dans sa philosophie première de surveiller les paramètres en temps réel mais seulement de manière périodique par la revue des rapports.

Enfin, le site C, qui n'en est encore qu'à ses débuts dans le processus de déploiement du CPV adopte une stratégie axée sur l'approche méthodologique et l'utilisation des données du QbD. Contrairement aux deux premiers sites, C souhaite tirer parti d'un projet spécifique de développement et industrialisation de médicament innovant sous forme de microsphères, favorisant une application plus complète de la démarche QbD et CPV. Cette approche est justifiée par le besoin de collecter dès le début des données exhaustives pour déterminer les CPP et CQA en amont de la production de routine. Par

ailleurs, dans une telle utilisation, le CPV devient une réelle alternative à la validation traditionnelle du procédé.

Toujours est-il que C est un sous-traitant pharmaceutique et que pour les autres produits qu'il n'a pas développés lui-même, la détermination des CPP et CQA repose en partie sur la méthodologie adoptée par le client lui-même et le succès du déploiement du CPV est aussi lié à l'implication de ce dernier.

Par ailleurs, la collecte et l'analyse des données se font encore manuellement, avec un projet d'acquisition d'un logiciel statistique pour améliorer cette situation qui peut présenter un frein au déploiement du CPV.

Ainsi, les stratégies de ces trois sites illustrent des niveaux de maturité digitale différents dans le déploiement du CPV. Le site A se distingue par une digitalisation avancée et une volonté de tirer parti du CPV dans un processus de monitoring quotidien.

Le fabricant d'antidiabétiques a pu déployer entièrement le CPV en le traitant par familles de produits mais reste tributaire de certaines opérations manuelles et ne souhaite pas étendre le CPV au cadre de la surveillance quotidienne.

Le site C, quant à lui, a pour ambition de déployer le CPV par la rigueur méthodologique de l'approche QbD, mais doit encore surmonter des défis d'acceptation culturelle et de digitalisation pour réussir l'intégration complète du CPV.

Tableau 9. Comparaison du déploiement du CPV chez 3 industriels

	Site A	Site B	Site C
Type de production	Essentiellement formes sèches	Essentiellement Formes sèches	Formes sèches , ampoules injectables et injectables complexes
Contexte	Produits historiques, bonne connaissance des produits et maîtrise de l'approvisionnement des actifs en interne	Produits historiques, de nombreuses références et multi-sourcing d'actifs	Sous-traitant des phases d'industrialisation et de production, Produits historiques et innovants en phases de projet
Approche de déploiement du CPV	Par familles de procédés de fabrication et connaissances produit	Analyse de risque par famille de produits homogènes	Application stricte de la démarche QbD.
Niveau global d'automatisation du processus de CPV	Automatisé	Partiel	Manuel
Génération des rapports	Périodique, annuel ou ajusté selon volumétrie et criticité produit	Trimestriel, annuel ou ajusté selon volumétrie et criticité produit	En fonction du nombre de lots (en moyenne tous les 10 lots)
Utilisation de l'outil pour du monitoring de paramètres	Alerting quotidien	Non	Volonté d'utiliser l'outil au quotidien
Niveau d'avancement du déploiement	CPV en cours de déploiement	CPV entièrement déployé	Début de déploiement du CPV

CONCLUSION

L'évolution des pratiques de validation des procédés dans l'industrie pharmaceutique reflète la nécessité d'une adaptation constante aux nouvelles exigences réglementaires et aux avancées technologiques. La transformation de la validation traditionnelle, autrefois centrée sur des contrôles statiques et ponctuels, vers une approche de vérification en continu des procédés plus dynamique et intégrée au cycle de vie du médicament illustre un réel changement de définition dans la manière d'assurer la qualité des médicaments et de maintenir l'état validé de leurs procédés de fabrication.

Par conséquent, l'implémentation dans les sites de production pharmaceutiques du Continued Process Verification, en réponse aux directives récentes des agences de régulation du médicament telles que l'EMA et la FDA, accompagne ce changement de paradigme significatif. Ce nouveau cadre encourage une meilleure maîtrise des procédés de fabrication grâce à une surveillance continue et une utilisation accrue des outils de maîtrise statistiques des procédés. Le CPV s'inscrit dans une philosophie de Qualité par la Conception, visant non seulement à garantir la conformité des lots produits, mais aussi à améliorer la performance globale des procédés par une gestion proactive des risques.

Ainsi, cette démarche permet de détecter en temps réel les dérives potentielles, d'optimiser les processus de production, et d'assurer un contrôle permanent de la qualité des médicaments. Cette transition, bien qu'elle suscite des défis importants en termes de ressources humaines, organisationnels et techniques, apporte aussi de nombreux bénéfices. En effet, elle conduit à une réduction des coûts opérationnels liés aux non-conformités et aux reprises de production, tout en améliorant la confiance des autorités de santé et des patients dans la qualité des produits pharmaceutiques.

Le CPV, lorsqu'il est bien déployé, devient un levier d'excellence opérationnelle et un gage de compétitivité pour l'entreprise. Les concepts véhiculés par ICH et l'approche QbD auxquels répond pleinement le CPV tels que la gestion des risques, la compréhension approfondie des procédés et l'intégration de solutions de contrôle en temps réel permettent de mieux répondre aux enjeux de sécurité, de qualité et d'efficacité du médicament dans un contexte de plus en plus exigeant.

L'étude de cas réalisée sur le site de production du laboratoire A a permis d'illustrer concrètement cette transition. En choisissant d'implémenter le CPV, l'industriel a non seulement réussi à répondre aux nouvelles attentes réglementaires, mais se dote également de moyens lui permettant d'anticiper les problèmes et de rationaliser ses processus de fabrication.

Le benchmarking réalisé avec d'autres entreprises a montré que cette transformation, bien qu'inégale dans son approche de déploiement, est en voie de devenir un standard incontournable dans l'industrie.

Néanmoins, l'implémentation du CPV ne se limite pas à l'acquisition de nouveaux outils technologiques ou à la mise en place de systèmes de surveillance. Elle présuppose également un changement culturel au sein des organisations, impliquant une réévaluation des stratégies de contrôle et une collaboration accrue entre les équipes de production, de contrôle et d'assurance qualité et de R&D.

Ainsi, le déploiement réussi du CPV nécessite un accompagnement adapté en termes de formation des équipes, d'investissements en outils et technologies et de réorganisation des processus internes. Seule une approche holistique et concertée permettra de tirer pleinement parti du potentiel offert par la vérification continue, faisant de cette évolution un véritable atout stratégique pour les industriels du médicament.

BIBLIOGRAPHIE

1. Le Moniteur des Pharmacies et des Laboratoires. Palmarès - Les dix pharmaciens de l'année. 25 mars 1995;(2114). [cité 6 nov 2024]
2. Nouvelle L. Révision de l'annexe 15 : de nouveaux concepts de validation. 1 juill 2014 [cité 4 sept 2024]; Disponible sur: <https://www.usinenouvelle.com/article/revision-de-l-annexe-15-de-nouveaux-concepts-de-validation.N1496012>
3. EudraLex volume 4 - Annex 15.pdf [Internet]. [cité 4 sept 2024]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/document/download/7c6c5b3c-4902-46ea-b7ab-7608682fb68d_en?filename=2015-10_annex15.pdf
4. Process Validation General Principles and Practi.pdf [Internet]. [cité 9 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Process-Validation--General-Principles-and-Practices.pdf>
5. travail M du, solidarités de la santé et des, travail M du, solidarités de la santé et des. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. [cité 7 sept 2024]. Qu'est-ce qu'un médicament ? Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/article/qu-est-ce-qu-un-medicament>
6. ICH Official web site : ICH [Internet]. [cité 20 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.ich.org/page/ctd>
7. 1998 - Assurance de la qualité des produits pharmaceutiqu.pdf [Internet]. [cité 8 sept 2024]. Disponible sur: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42015/924254504X_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y
8. annexe_15-fr-def.pdf [Internet]. [cité 6 nov 2024]. Disponible sur: https://www.afmps.be/sites/default/files/content/INSP/annexe_15-fr-def.pdf
9. Dr. Anthony J. Margetts, Ph.D., Line Lundsberg-Nielsen, PhD. The History & Future of Validation | Pharmaceutical Engineering [Internet]. 2024 [cité 6 sept 2024]. Disponible sur: <https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/march-april-2021/history-future-validation>
10. 2_iso_9001_2015_systemes_de_management_de_la_qualite.pdf [Internet]. [cité 4 sept 2024]. Disponible sur: https://www.univ-orleans.fr/upload/public/media/fichier/2019-09/2_iso_9001_2015_systemes_de_management_de_la_qualite.pdf
11. 2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf [Internet]. [cité 14 sept 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/20/2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf>
12. La langue française [Internet]. 2024 [cité 10 sept 2024]. Définition de capacité | Dictionnaire français. Disponible sur: <https://www.lalanguefrancaise.com/dictionnaire/definition/capabilite>
13. Sen A, d'Iribane-Jaawane MP. Rationalité et liberté en économie [Internet]. Odile Jacob; 2005 [cité 5 nov 2024]. Disponible sur: <https://shs.cairn.info/rationalite-et-liberte-en-economie--9782738116680>

14. A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie [Internet]. 2019 [cité 13 sept 2024]. Le maintien du statut validé, une étape du cycle de validation. Disponible sur: <https://www.a3p.org/le-maintien-du-statut-valide-une-etape-du-cycle-de-validation/>
15. Abraham - 2010 - International Conference On Harmonisation Of Techn.pdf [Internet]. [cité 16 sept 2024]. Disponible sur: https://database.ich.org/sites/default/files/Q8_R2_Guideline.pdf
16. Abraham - 2010 - International Conference On Harmonisation Of Techn.pdf [Internet]. [cité 16 sept 2024]. Disponible sur: https://database.ich.org/sites/default/files/Q9_Guideline.pdf
17. Abraham - 2010 - International Conference On Harmonisation Of Techn.pdf [Internet]. [cité 16 sept 2024]. Disponible sur: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q10%20Guideline.pdf>
17. Alshaer W, Nsairat H, Lafi Z, Hourani OM, Al-Kadash A, Esawi E, et al. Quality by Design Approach in Liposomal Formulations: Robust Product Development. *Molecules*. janv 2023;28(1):10 [Internet]. [cité 17/09/2024]. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/1420-3049/28/1/10/pdf?version=1672216670>
18. Cox I, Gaudard MA, Ramsey PJ, Stephens ML, Wright L. *Visual Six Sigma: Making Data Analysis Lean*. John Wiley & Sons; 2009. 545 p [Internet]. [cité 17/09/2024]. Disponible sur: <https://books.google.fr/books?id=xdg9nkBFh1UC>
20. The Irish Times [Internet]. [cité 17 sept 2024]. Software innovator helps companies get the facts straight. Disponible sur: <https://www.irishtimes.com/business/software-innovator-helps-companies-get-the-facts-straight-1.496205>
21. What you need to know about ICH Q8 [Internet]. [cité 18 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.qualio.com/blog/ich-q8>
21. Charoo NA, Shamsher AAA, Zidan AS, Rahman Z. Quality by design approach for formulation development: A case study of dispersible tablets. *Int J Pharm*. 28 févr 2012;423(2):167-78 [Internet]. [cité 18 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517311011501>
22. Neumann P, Dailey L. Quality by Design and its applications in basic (nanomedicine) research: A PhD student perspective. 1 mai 2021;[Internet]. [cité 18 sept 2024]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/profile/Paul-Neumann-3/publication/355808194_Quality_by_Design_and_its_applications_in_basic_nanomedicine_research_A_PhD_student_perspective/links/617fac203c987366c31087a8/Quality-by-Design-and-its-applications-in-basic-nanomedicine-research-A-PhD-student-perspective.pdf
23. Rathore AS. Roadmap for implementation of quality by design (QbD) for biotechnology products. *Trends Biotechnol*. 1 sept 2009;27(9):546-53 [Internet]. [cité 18 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167779909001188>
25. Pharmaceutical CGMPs for the 21st century - A Risk-Based Approach [Internet]. [cité 19 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/77391/download>

26. A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie [Internet]. 2019 [cité 22 sept 2024]. Stratégie de validation des procédés et mise en application de l'Annexe 15 des BPF et des guidances FDA. Vérification continue des procédés (CPV). 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/>
27. Biographie de Shewhart [Internet]. [cité 15 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.fr-deming.org/BioShewhart.html>
28. Biographie de Deming [Internet]. [cité 15 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.fr-deming.org/quiest.html>
29. La Maitrise Statistique des Procédés.pdf [Internet]. [cité 23 sept 2024]. Disponible sur: <http://jm.karrer.free.fr/documents/MSP1.pdf>
30. Sinha AK, Vatsa R. Control Charts and Capability Analysis for Statistical Process Control. In: Promoting Statistical Practice and Collaboration in Developing Countries [Internet]. 1^{re} éd. New York: Chapman and Hall/CRC; 2022 [cité 23 sept 2024]. p. 301-20. Disponible sur: <https://www.taylorfrancis.com/books/9781003261148/chapters/10.1201/9781003261148-26>
31. XLSTAT, Your data analysis solution [Internet]. [cité 15 oct 2024]. Régression par les moindres carrés partiels (PLS). Disponible sur: <https://www.xlstat.com/fr/solutions/fonctionnalites/regression-par-moindres-carres-partiels-pls>
32. XLSTAT, Your data analysis solution [Internet]. [cité 15 oct 2024]. Analyse en Composantes Principales (ACP). Disponible sur: <https://www.xlstat.com/fr/solutions/fonctionnalites/analyse-en-composantes-principales-acp>
33. Création et analyse d'un Réseau Bayésien dans Excel | XLSTAT Centre d'aide [Internet]. [cité 15 oct 2024]. Disponible sur: <https://help.xlstat.com/fr/6521-creation-et-analyse-dun-reseau-bayesien-dans-excel>
34. annexe_17-fr_def.pdf [Internet]. [cité 6 nov 2024]. Disponible sur: https://www.afmps.be/sites/default/files/content/INSP/annexe_17-fr_def.pdf
35. ich-guideline-q13-continuous-manufacturing-drug-substances-and-drug-products-step-5_en.pdf [Internet]. [cité 24 sept 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-q13-continuous-manufacturing-drug-substances-and-drug-products-step-5_en.pdf
36. La Vague n°62 - Juillet 2019.pdf [Internet]. [cité 25 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.a3p.org/wp-content/uploads/2019/07/LaVague62.pdf>
37. Reimagining CPV for a Pharma 4.0TM World | Pharmaceutical Engineering [Internet]. 2024 [cité 24 sept 2024]. Disponible sur: <https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/may-june-2022/reimagining-cpv-pharma-40tm-world>

38. La Vague n°78 - Juillet 2023.pdf [Internet]. [cité 22 sept 2024]. Disponible sur:
<https://www.a3p.org/wp-content/uploads/2023/08/La-Vague-78-a3p-cpv-pqr-2023.pdf>
38. 09_Lundsberg_ECA_The future role of OPV in light of PAT Automation and Industry 4.0_2023.pdf. [Document interne à la société]. [cité 09/2024]
40. Nelson rules. In: Wikipedia [Internet]. 2023 [cité 1 oct 2024]. Disponible sur:
https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Nelson_rules&oldid=1183288549
41. Catherine Perdereau | LinkedIn [Internet]. [cité 3 oct 2024]. Disponible sur:
https://www.linkedin.com/in/catherine-perdereau/?locale=fr_FR
42. Anne Rigoulot | LinkedIn [Internet]. [cité 3 oct 2024]. Disponible sur:
<https://www.linkedin.com/in/anne-rigoulot-b8854a11/>
43. EudraLex - European Commission [Internet]. 2024 [cité 10 nov 2024]. Disponible sur:
https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex_en

ANNEXES

ANNEXE 1 – Volumes d'Eudralex

- « Vol.1 - *Législation pharmaceutique de l'UE relative aux médicaments à usage humain*
- Vol.2 - *Avis aux demandeurs et lignes directrices réglementaires pour les médicaments à usage humain*
- Vol.3 - *Lignes directrices scientifiques pour les médicaments à usage humain*
- Vol.4 - *Lignes directrices relatives aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain et vétérinaire*
- Vol.5 - *Législation pharmaceutique de l'UE relative aux médicaments à usage humain*
- Vol. 6 - *Avis aux demandeurs et lignes directrices réglementaires pour mes médicaments à usage vétérinaire*
- Vol. 7 - *lignes directrices scientifiques pour les médicaments à usage vétérinaire*
- Vol. 8 - *Limites maximales et résidus*
- Vol. 9 - *Lignes directrices en matière de pharmacovigilance pour les médicaments à usage humain et vétérinaire*
- Vol.10 - *Lignes directrices pour les essais cliniques » (43) [Traduction libre].*

ANNEXE 2. Paragraphe 5.22 de l'annexe 15 des BPF

« Le protocole de validation du procédé doit comporter les éléments suivants, sans pour autant s'y limiter :

- « i. Brève description du procédé et référence au Dossier Maître du lot correspondant ;
- ii. Fonctions et responsabilités ;
- iii. Résumé des CQA à examiner ;
- iv. Résumé des CPP et leur limites ;
- v. Résumé d'autres caractéristiques et paramètres (non critiques) qui feront l'objet d'un examen ou d'une surveillance pendant la validation, et les motifs de leur inclusion ;
- vi. Liste des équipements/des installations à utiliser (y compris les équipements de mesure/de surveillance/d'enregistrement) et statut d'étalonnage ;
- vii. Liste des méthodes analytiques et validation de la méthode, le cas échéant ;
- viii. Contrôles en cours de fabrication proposés avec leurs critères d'acceptation et le(s) motif(s) expliquant la sélection de chacun des contrôles proposés ;
- ix. Tests supplémentaires à effectuer avec leur critères d'acceptation ;
- x. Plan d'échantillonnage et sa justification ;
- xi. Méthodes d'enregistrement et d'évaluation des résultats ;
- xii. Processus de libération et de certification des lots (le cas échéant). » (8).

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) ROGER PAUL

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21600577

N° Thèse : 110

Nom et Prénom : ROGER PAUL

Sujet : De l'approche de validation traditionnelle à la vérification continue des procédés : évolutions réglementaires, enjeux et implémentation sur un site de production pharmaceutique.

Tours, le :

Le Directeur de Thèse :

Mme VERGOTE



Vu et Transmis :

Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



ROGER PAUL

N° 110

TITRE DE LA THÈSE

De l'approche de validation traditionnelle à la vérification continue des procédés : évolutions réglementaires, enjeux et implémentation sur un site de production pharmaceutique.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Dans un contexte d'amélioration continue du niveau de qualité au sein des industries des produits de santé et du médicament, la réglementation est en perpétuelle évolution si bien qu'on assiste à un changement de paradigme depuis 20 ans révolutionnant la manière de concevoir le médicament et d'en assurer sa qualité. De nombreux facteurs influent sur la qualité finale du médicament produit puis libéré sur le marché. Parmi ces derniers, l'ensemble des étapes du procédé de fabrication constitue autant de paramètres qui peuvent s'avérer potentiellement critiques et impacter de manière significative les attributs de la qualité du produit établis comme critiques aux yeux de la sécurité du patient. Ainsi, il est nécessaire de s'assurer que le procédé de production délivrera de manière reproductible un produit répondant aux standards de qualité requis au moyen d'une validation du procédé. Le processus de validation a aussi fait l'objet de précisions dans la façon de s'intégrer tout au long du cycle de vie du médicament puisqu'il est aujourd'hui complété par la demande des autorités de santé de suivre en continu les procédés de fabrication. Cet outil largement désigné par le sigle CPV (Continued Process Verification) est déployé de manière progressive sur les sites de production pharmaceutiques depuis son introduction dans les référentiels réglementaires il y a près de 15 ans. Véritable enjeu pour les industriels, mêlant qualité et performance, le déploiement de cet outil suscite de nombreux défis techniques, en ressources et organisationnels.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Vérification Continue des Procédés (CPV), Validation des procédés, Performance industrielle, Qualité, Industrie pharmaceutique, Annexe 15 des BPF

JURY

PRÉSIDENT : Mme DAVID Stéphanie, Pharmacien, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie - TOURS

MEMBRES : Mme VERGOTE Jackie, Pharmacien, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie - TOURS
Mme BELLEVILLE-VARACHAUD Charlotte, Responsable des laboratoires de contrôle,
Les Laboratoires Servier Industrie, Pharmacien - GIDY

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 20 décembre 2024, Faculté de pharmacie (Tours)