

**MEMOIRE  
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES  
DE PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES**

**Soutenu publiquement le 14 septembre 2018  
Par Estelle SCHUHLER**

**Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990  
tient lieu de**

**THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

---

**Mise en place de la vérification continue des  
procédés, conformément à l'annexe 15 des GMP  
européennes**

---

**Membres du jury :**

**Président :** M. le Professeur Pascal ODOU  
Professeur des universités – Praticien Hospitalier  
Université Lille 2 – CHRU de Lille

**Directeur de mémoire :** Monsieur le Docteur Philippe APPOURCHAUX,  
Responsable Validation des procédés,  
LFB Biomédicaments

**Assesseur(s) :** Mme le Docteur Sophie LIABEUF  
Maitre de conférences – Praticien Hospitalier  
Université Jules le verne – CHU Amiens

Monsieur le Docteur Maximilien LEFEBVRE,  
Pharmacien assistant hospitalier,  
Hôpital Saint-Quentin

## Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



### Université de Lille

Président : Jean-Christophe CAMART  
Premier Vice-président : Damien CUNY  
Vice-présidente Formation : Lynne FRANJIÉ  
Vice-président Recherche : Lionel MONTAGNE  
Vice-président Relations Internationales : François-Olivier SEYS  
Directeur Général des Services : Pierre-Marie ROBERT  
Directrice Générale des Services Adjointe : Marie-Dominique SAVINA

### Faculté de Pharmacie

Doyen : Bertrand DÉCAUDIN  
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche : Patricia MELNYK  
Assesseur aux Relations Internationales : Philippe CHAVATTE  
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux  
Relations avec le Monde Professionnel : Thomas MORGENROTH  
Assesseur à la Pédagogie : Benjamin BERTIN  
Assesseur à la Scolarité : Christophe BOCHU  
Responsable des Services : Cyrille PORTA

## Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

## Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

## Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

## Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL

Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

## ***Faculté de Pharmacie de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Remerciements

Je souhaite remercier en premier lieu mon directeur de mémoire, M. Philippe Appourchaux, *Responsable Validation des procédés LFB Biomédicaments*, pour m'avoir accueillie au sein de son équipe. Je lui suis profondément reconnaissante pour le temps qu'il m'a accordé, pour ses qualités scientifiques, ses conseils précieux, son écoute, et ses grandes qualités humaines. J'ai beaucoup appris à ses côtés.

J'adresse de chaleureux remerciements à Hélène Labatut, *adjointe de validation des procédés LFB Biomédicaments*, pour son accueil de qualité, sa grande disponibilité, son attention de tout instant sur mes travaux, pour ses conseils avisés, et sa franchise. Son énergie et ses qualités pédagogiques ont été des éléments déterminants pour mon travail.

J'ai pris un grand plaisir à travailler au sein de l'équipe validation des procédés, que je remercie très sincèrement pour son accueil, et sa grande disponibilité. Je suis très heureuse d'avoir travaillé deux années au sein de cette équipe, dont j'admire l'expertise, et les grandes qualités humaines.

Je tiens à remercier sincèrement les membres du jury, d'avoir accepté d'évaluer cette thèse et de l'intérêt porté à ce travail.

A Professeur Pascal ODOU, *professeur des universités et pharmacien hospitalier*, vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Veuillez trouver l'expression de ma sincère gratitude et mes considérations.

A Madame le Docteur Sophie LIABEUF, *maitre de conférences et pharmacien hospitalier*, vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse et de juger mon travail. Veuillez accepter mes sincères remerciements.

A Monsieur le docteur Maximilien LEFEBVRE, *Pharmacien assistant hospitalier*, avec qui j'ai eu la chance de travailler en milieu hospitalier, un grand merci d'avoir accepté de juger cette thèse.

# Table des matières

<b>I. DEFINITIONS ET ABREVIATIONS .....</b>	<b>11</b>
1.1. DEFINITIONS .....	11
1.2. ABREVIATIONS .....	14
<b>II. INTRODUCTION .....</b>	<b>15</b>
<b>III. ENJEUX ET CONTEXTE REGLEMENTAIRE .....</b>	<b>16</b>
1. <i>Les prérequis BPF à la validation des procédés</i> .....	16
2. <i>Les données d'entrée de la validation des procédés</i> .....	18
3. <i>Les livrables de la validation des procédés</i> .....	22
4. <i>Les différents types de validation des procédés</i> .....	22
5. <i>Les revues qualité périodiques et la gestion des changements</i> .....	25
6. <i>Certification et libération des lots de validation</i> .....	26
<b>IV. APPLICATION INDUSTRIELLE DE LA VERIFICATION CONTINUE DES PROCEDES .....</b>	<b>26</b>
B. LE LABORATOIRE FRANÇAIS DU FRACTIONNEMENT ET DES BIOTECHNOLOGIES .....	26
LA FILIALE LFB BIOMEDICAMENTS EST SPECIALISEE DANS LA FABRICATION ET LA COMMERCIALISATION DES MEDICAMENTS DERIVES DU PLASMA. L'ORGANIGRAMME DU GROUPE LFB EST PRESENTE CI-DESSOUS. LE SUJET PRESENTE DANS CE DOCUMENT CONCERNE LFB BIOMEDICAMENTS. ....	26
C. ETAT DES LIEUX.....	27
A. REDACTION, ET DIFFUSION DE LA PROCEDURE DE VERIFICATION CONTINUE DES PROCEDES ETAPE 1 .....	29
1. <i>Définition du champ d'application de la procédure</i> .....	29
2. <i>Détermination de la stratégie de maîtrise appliquée pour la CPV, étape 1</i> .....	30
3. <i>Détermination de la méthodologie de travail</i> .....	30
4. <i>Détermination des responsabilités</i> .....	32
B. MISE EN APPLICATION DE LA COLLECTE DES DONNEES .....	34
1. <i>Collecte des données de production</i> .....	34
2. <i>Collecte des données générées par les laboratoires de contrôle</i> .....	35
C. MISE EN APPLICATION DE L'EXPLOITATION DES DONNEES .....	36
1. <i>Vérification de la normalité de la distribution des résultats</i> .....	36
2. <i>Cartes de contrôle</i> .....	37
3. <i>Calculs des capacités Cp et Cpk</i> .....	39
D. DETERMINATION DU PLAN D'ACTION ET DU PLAN DE REMEDIATION .....	41
E. REDACTION DU RAPPORT DE CPV ETAPE 1 .....	41
F. PRESENTATION DE LA STRATEGIE DE MAITRISE APPLIQUEE POUR LA CPV, ETAPE 2.....	42
1. <i>Méthodologie de réalisation des analyses de tendance</i> .....	42
2. <i>Revues périodiques pluridisciplinaires</i> .....	44
3. <i>Rédaction du rapport de CPV étape 2</i> .....	44
4. <i>Mise à jour de la stratégie de maîtrise de la CPV</i> .....	45
G. MISE A JOUR DES PARAMETRES A SUIVRE EN PQR .....	45
H. MISE A JOUR DE LA PROCEDURE DE GESTION DES CHANGEMENTS INDUSTRIELS .....	45
<b>V. EXEMPLE D'APPLICATION DE LA CPV AU PROCEDE DE FABRICATION DU FIBRINOGENE HUMAIN.....</b>	<b>46</b>
I. DESCRIPTION DU PRODUIT ET DU PROCEDE.....	46
1. <i>Présentation du Fibrinogène</i> .....	46
2. <i>Présentation du procédé</i> .....	47
3. <i>Sélection des paramètres et attributs exploités dans le cadre de la CPV</i> .....	49
4. <i>Sélection des lots exploités</i> .....	49

5. Rédaction du protocole de CPV .....	49
6. Collecte des données .....	50
7. Vérification de la normalité de la distribution des paramètres et attributs.....	51
8. Construction des cartes de contrôle .....	52
9. Calculs des capacités.....	53
<b>VI. PERSPECTIVES ET CONCLUSIONS.....</b>	<b>54</b>
<b>VII. BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>55</b>
<b>VIII. FIGURES.....</b>	<b>57</b>
<b>IX. ANNEXES .....</b>	<b>59</b>
ANNEXE 1: LE CYCLE DE VIE DU MEDICAMENT SELON LE BPOG ET L'ICH .....	59
ANNEXE 2: ARBRE DE FRACTIONNEMENT, DOSSIER PHARMACIEN HOSPITALIER, LABORATOIRES LFB BIOMEDICAMENTS, EDITION 2017 .....	61
ANNEXE 3 : EXEMPLE DES DONNEES D'ENTREE DES CPV .....	62
ANNEXE 4: EXEMPLE DE STRATEGIE DE MAITRISE APPLIQUEE A UN PRODUIT BIOTECHNOLOGIQUE, PRESENTEE DANS L'ICH Q11 "DEVELOPMENT AND MANUFACTURE OF DRUG SUBSTANCES, MAI 2012). .....	63
ANNEXE 5: EXEMPLES DE TESTS DE NORMALITE ET D'UNE TRANSFORMATION DE DONNEES NON NORMALES.....	64
VERIFICATION DE LA NORMALITE DE LA DISTRIBUTION DU TAUX DE PROTEINES DANS L'ELUAT DE LA CHROMATOGRAPHIE DEAE ..	64

## I. DEFINITIONS et abréviations

### 1.1. Définitions

**Attribut qualité produit** : Caractéristique de la molécule, ou du produit choisie fournissant une indication sur la qualité du produit. Collectivement, les attributs qualité définissent l'identité, la pureté, la puissance et la stabilité du produit ainsi que la sécurité au regard des agents infectieux ou toxiques. Des spécifications encadrent un sous-ensemble choisi d'attributs qualité. (Glossaire harmonisé LFB Corporate, ICH Q5 E)

**Cartes de contrôle** : Carte comprenant des limites de contrôle, sur laquelle une mesure statistique d'une série d'échantillons est tracée dans un ordre particulier pour orienter le processus par rapport à cette mesure. (ISO 7870-1 Control chart, Part 1 : General guidelines)

**Capabilité d'un processus** : Capacité d'un processus à réaliser un produit satisfaisant aux exigences relatives à ce produit. Le concept de capabilité du procédé peut également être défini en termes statistiques, via l'indice de performance du procédé Ppk ou l'indice de capabilité du processus Cpk. (ICH Q 10)

**Critères d'acceptation**: Limites numériques, plages, ou autres mesures appropriées pour l'acceptation de résultats de procédures analytiques que la « drug substance » ou la « drug product » ou le matériel à d'autres étapes de production devraient satisfaire. (ICH Q6B)

**Paramètre critique du procédé**: Paramètre du procédé dont la variabilité impacte un Attribut Qualité Critique et par conséquent qui doit être suivi ou maîtrisé pour s'assurer que le procédé délivre la qualité attendue. (ICH Q8 R2)

**Attribut Qualité Critique**: Propriété ou caractéristique physique, chimique, biologique ou microbiologique qui devrait se trouver dans une limite, un intervalle ou une distribution approprié pour assurer la qualité attendue du produit. (Glossaire harmonisé LFB Corporate, ICH Q8R2)

**Gestion des connaissances** : Approche systématique permettant d'acquérir, d'analyser de stocker, et de transmettre les informations relatives aux produits, aux procédés, et aux composants. (ICH Q 10)

**Cycle de vie du produit** : Toutes les phases dans la vie du produit depuis le développement initial, y compris le marketing, jusqu'à l'arrêt de commercialisation du produit. (ICH Q8)

**Limites de contrôle** : Valeur statistique définissant un niveau de stabilité attendu pour une caractéristique de production. (ISO 7870-1 Control chart, Part 1 : General guidelines)

**Maîtrise du risque** : Actions mises en œuvre pour appliquer les décisions de gestion du risque. (Guide ISO 73/ BPF 2016)

**Maîtrise statistique des procédés** : Le contrôle statistique des procédés (SPC) est une méthodologie standard de l'industrie pour mesurer et contrôler la qualité pendant le processus de fabrication. Les données exploitées sont des données concernant le produit ou le procédé de fabrication. Ces données sont ensuite tracées sur un graphique avec des limites de contrôle prédéterminées. Les limites de contrôle sont déterminées par la capacité du procédé, tandis que les limites de spécification sont déterminées par les besoins du client. (définition tirée du site internet : <https://www.infinityqs.com/resources/what-is-spc>)

**Limites d'exploitation normales (Normal Operating Range = NOR)** : Une plage définie, incluse dans la plage d'acceptation prouvée, spécifiée dans les instructions de fabrication en tant qu'objectif et plage dans laquelle le paramètre procédé est maîtrisé, pendant la production d'une quantité unitaire de matière ou du produit fini se conformant aux critères de libération et aux Attributs Qualité Critiques (CQA). (Glossaire harmonisé LFB Corporate)

**Vérification continue du procédé** : Preuve documentée que le procédé reste dans un état de maîtrise en cours de fabrication commerciale. (Eudralex Volume 4 GMP –Annex 15)

**Attribut Qualité Produit** : Caractéristique de la molécule ou du produit choisie fournissant une indication sur la qualité du produit. Collectivement, les attributs qualité définissent l'identité, la pureté, la puissance et la stabilité du produit ainsi que la sécurité au regard des agents infectieux ou toxiques. Des spécifications encadrent un sous-ensemble choisi d'attributs qualité. (Glossaire harmonisé LFB Corporate, ICH Q5E)

**Plage d'Acceptation Prouvée (Proven acceptable Range = PAR)** : Une plage caractérisée d'un paramètre procédé dont le fonctionnement dans cette plage, en maintenant les autres paramètres constants, aboutira à la production d'un matériel répondant à des critères qualité pertinents. (Glossaire harmonisé LFB Corporate, ICHQ8R2)

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

**Profil qualité cible du produit (Quality Target Product Profile = QTPP)** : Résumé prospectif des caractéristiques qualité d'un Produit Fini, idéalement à atteindre pour assurer la qualité souhaitée vis-à-vis de la sécurité et l'efficacité du produit. (Glossaire harmonisé LFB Corporate, ICHQ8R2)

**Risque** : Combinaison de la probabilité d'apparition d'un dommage et de sa gravité. (BPF 2016)

**Spécification** : Une spécification est une liste d'essais, de références à des méthodes d'analyse et de critères d'acceptation appropriés avec des limites numériques, des intervalles ou d'autres critères pour les essais décrits, qui établit l'ensemble des critères auxquels une substance médicamenteuse ou un produit médicamenteux ou des matériaux à d'autres étapes de leur fabrication devraient être conformes pour être considérés comme acceptables pour l'usage auquel ils sont destinés. (ICH Q6b)

**Phase maîtrisée** : Un état dans lequel un ensemble de contrôles fournit de façon constante l'assurance de la performance continue du procédé et de la qualité continue du produit. (ICH Q10)

**Stratégie de maîtrise (Stratégie de contrôle pour l'ANSM)** : Un panel de contrôles préétablis, basé sur les connaissances acquises sur le produit et le procédé, qui garantit la performance du procédé et la qualité du produit. Les contrôles peuvent inclure les paramètres et attributs liés :

- à la substance active, aux matières premières et aux composants du produit ;
- aux installations et conditions de fonctionnement des équipements ;
- aux contrôles en cours de fabrication ;
- aux spécifications du produit fini ;
- ainsi qu'aux méthodes associées et à la fréquence de surveillance et de contrôle.

(ANSM : Glossaire BPF 2017, ICH Q10)

**Tendance** : Terme statistique se référant à la variabilité d'une ou de plusieurs donnée(s). (ANSM, Glossaire BPF 2018)

**Validation** : Programme documenté qui apporte un haut degré d'assurance qu'un procédé spécifique, une méthode ou un système, fournira de manière régulière un résultat conforme à des critères d'acceptation prédéterminés. (ANSM, Glossaire BPF 2018)

## 1.2. Abréviations

<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>ANSM</b>	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
<b>AQ</b>	Assurance qualité
<b>CPP</b>	<i>Critical process parameter</i> Paramètre Procédé Critique
<b>CPV</b>	<i>Continued Process Verification</i> Vérification continue des procédés
<b>CQA</b>	<i>Critical Quality Attribute</i> Attribut Qualité Critique
<b>DAVP</b>	Direction de l'amélioration et de la validation des procédés
<b>FAT</b>	<i>Factory acceptance Test</i> Test d'Acceptation en Usine
<b>GMP</b>	Good manufacturing practicesBonnes pratiques de fabrication
<b>ICH</b>	<i>International Council for Harmonisation</i>
<b>IPC</b>	<i>In-Process Control</i> Contrôles en cours de procédé
<b>LI</b>	Limite inférieure
<b>LIMS</b>	<i>Laboratory Information Management System,</i> Système de gestion de l'information du laboratoire
<b>LS</b>	Limite supérieure
<b>MAT</b>	<i>Material attribute</i> Attribut matière
<b>MPVP</b>	Matière première vrac purifiée
<b>NOR</b>	<i>Normal operating range</i> Limites normales d'exploitation
<b>OOS</b>	<i>Out of specification</i> Hors spécifications
<b>OOT</b>	<i>Out of trend</i> Hors tendance
<b>PAR</b>	<i>Proven acceptable range</i>
<b>PF</b>	Produit fini
<b>PI</b>	Produit intermédiaire
<b>PQR</b>	<i>Product Quality Review</i> Revue qualité produit
<b>PV</b>	Produit vrac
<b>PVM</b>	Produit vrac miré
<b>QI</b>	Qualification de l'installation
<b>QO</b>	Qualification opérationnelle
<b>QP</b>	Qualification de performance
<b>QRM</b>	<i>Quality Risk Management</i> Gestion du risque qualité
<b>QTPP</b>	Quality target product profil
<b>SAT</b>	Site Acceptance Test Test d'acceptation sur site
<b>URS / CCU</b>	User requirement Specifications Cahier des charges utilisateurs

## II. Introduction

L'objectif de ce projet est de mettre en place la vérification continue des procédés (CPV) au LFB Biomédicaments, conformément à l'annexe 15 des BPF- Qualification et Validation.

La CPV est une application de la maîtrise statistique des processus aux procédés de fabrication. Elle permet d'analyser le comportement des indicateurs, dans le cadre de la démarche d'amélioration de la qualité menée au LFB Biomédicaments. Celle-ci s'attache à la diminution de la variabilité des résultats. Pour cela, il faut identifier les causes « communes » prédictibles et « spéciales » non prédictibles de de variabilité pour mettre en place les actions correctives et préventives adaptées.

Le contexte réglementaire et les enjeux de la CPV sont présentés en première partie. La seconde partie expose l'application à échelle industrielle de la CPV, et de la rédaction de la procédure associée. Un exemple d'application au procédé de fabrication du Fibrinogène Humain (CLOTTAFAC<sup>®</sup>) est développé en troisième partie.

La figure 1 ci-dessous présente le processus de validation des procédés de fabrication selon les Bonnes Pratiques de Fabrications (BPF). Elle sera détaillée tout au long du document.

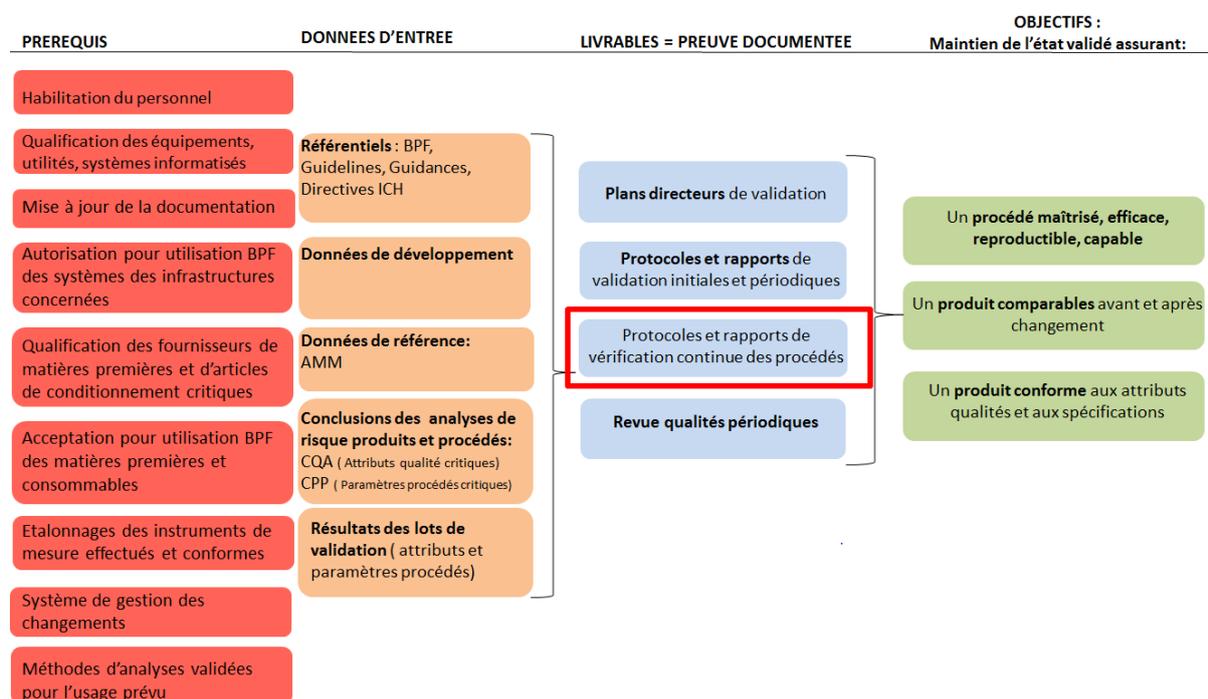


Figure 1: Schéma présentant la validation des procédés.

### **III. Enjeux et contexte réglementaire**

*Les installations, équipements, utilités, ainsi que les procédés utilisés pour la fabrication de médicaments sont soumis aux exigences de qualification et validation (1).*

*La validation des procédés consiste à documenter 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. (1)*

*Elle a pour objectif de documenter que l'ensemble des attributs qualité produit et des paramètres du procédé, qui sont jugés importants pour garantir l'état de validation et la qualité acceptable du produit, sont systématiquement atteint par le procédé (1).*

L'intégration des concepts de l'ICH dans les guides de validation de l'EMA, et de la FDA, a entraîné une profonde modification des pratiques de validation des procédés dans l'industrie pharmaceutique. La validation traditionnelle s'appliquait généralement à 3 lots consécutifs à échelle industrielle, puis aux lots de revalidation périodique. Aujourd'hui, elle doit être partie intégrante de la stratégie de maîtrise du médicament. La stratégie de maîtrise doit être basée sur une connaissance scientifique solide du produit et du procédé, tout au long du cycle de vie du médicament. Le cycle de vie du médicament comprend différentes étapes : la conception, et le développement, la fabrication à échelle industrielle, la commercialisation jusqu'à l'arrêt de cette dernière. (2) (3) (4)

*C'est dans ce contexte que la mise en place de la vérification continue des procédés (CPV) doit permettre de documenter que le procédé reste dans un état de maîtrise tout au long de la fabrication commerciale. (1)*

La CPV doit donc inclure un programme de collecte et d'analyse des données sur le procédé et le produit, en lien avec la qualité du produit, tout au long de son cycle de vie. Ces données doivent faire l'objet d'analyses statistiques (3). Les outils statistiques utilisés pour diagnostiquer le comportement des indicateurs CPV sont principalement les calculs de capacités et les analyses de tendance, réalisées à l'aide de cartes de contrôle.

#### **1. Les prérequis BPF à la validation des procédés**

Les prérequis BPF à la validation des procédés doivent être vérifiés, par exemple via une check list.

##### **a) L'habilitation du personnel**

*La qualité de la fabrication des médicaments repose sur l'ensemble du personnel. Généralement, c'est le responsable de la production qui s'assure que la formation initiale et continue requise pour le personnel de son service est assurée et adaptée aux besoins. (2)*

Les exigences en matière de formation du personnel concernant les équipements sont définies dans la Qualification opérationnelle (QO) (1) *Pour les lots de validation du procédé, le personnel de production, de développement, ou le personnel chargé du transfert*

*entre sites peut intervenir. Les lots ne doivent être fabriqués que par le personnel formé conformément aux BPF au moyen de la documentation approuvée. (1)*

### **b) La qualification/validation des équipements, utilités, systèmes informatisés**

Les spécifications concernant les équipements, les installations, les utilités ou les systèmes doivent être définies dans un **cahier des charges de l'utilisateur (CCU ou URS)** et/ou une description fonctionnelle. Les exigences formulées dans les cahiers des charges de l'utilisateur doivent être vérifiées pendant la qualification de la conception (**QC**). Les équipements doivent être certifiés conformes au CCU ou à la description fonctionnelle : chez le fournisseur (**Test d'Acceptation en Usine ou FAT**), et après réception des équipements (**Test d'Acceptation sur Site ou SAT**). (1)

La qualification de l'installation (**QI**) permet de vérifier que l'installation des composants, de l'instrumentation, des équipements, des canalisations et des utilités est conforme aux critères prédéfinis. (1)

La qualification opérationnelle (**QO**) garantit que le système fonctionne bien comme prévu. Les tests confirment les limites supérieure et inférieure d'utilisation, et/ou les conditions définissant le pire cas (« worst case »). Elle permet la finalisation des procédures standards de fonctionnement et de nettoyage, la définition des exigences en matière de formation des opérateurs et de maintenance préventive. (1)

La qualification de performance (**QP**) consiste en la réalisation de tests utilisant les matériaux de production, des substituts qualifiés ou un produit de simulation présentant un comportement équivalent dans des conditions de fonctionnement normales avec les tailles de lots correspondant au pire cas. (1)

*La validation du nettoyage doit être effectuée pour confirmer l'efficacité des procédures de nettoyage pour chaque équipement en contact avec le produit. (1) . La validation du nettoyage préalable, ou concomitante doit être vérifiée. Il est reconnu qu'un programme de validation du nettoyage peut être long et la validation avec vérification après chaque lot peut être nécessaire pour certains produits, par exemple les médicaments expérimentaux. Les données résultant de la vérification doivent être suffisantes pour appuyer la conclusion que les équipements sont propres et prêts à être utilisés. (1)*

### **c) Mise à jour de la documentation**

*L'objectif principal du système documentaire est d'établir, de contrôler, de surveiller et d'enregistrer toutes les activités qui influent – directement ou indirectement – sur tous les aspects de la qualité des médicaments. Deux principaux types de documents sont utilisés pour gérer et enregistrer la conformité aux BPF : les instructions et les enregistrements /*

*rapports.* (3) La mise à jour des modes opératoires, procédures, supports de formation, dossiers de lots est vérifiée avant le lancement de la QP.

#### **d) Qualification des fournisseurs de matières premières et d'articles de conditionnement critiques et acceptation pour utilisation BPF des matières premières et consommables**

Le niveau de surveillance des fournisseurs de matières premières *doit être proportionnel aux risques posés par chacune des matières.* Celui-ci dépend de leur origine, du procédé de fabrication, de la complexité de la chaîne d'approvisionnement et de l'utilisation finale de la matière dans le médicament. (4) La surveillance consiste, entre autres en la traçabilité de la chaîne d'approvisionnement, la réalisation d'audits, de contrôles à réception avant acceptation.

#### **e) La validation des méthodes analytiques**

*Toutes les méthodes analytiques utilisées pour la qualification, la validation ou les opérations de nettoyage doivent être validées avec une limite de détection et de quantification appropriée, si nécessaire.* (1)

### **2. Les données d'entrée de la validation des procédés**

#### **a) Réglementations**

Les référentiels applicables sont les réglementations pharmaceutiques appliquées dans les pays où sont commercialisés les produits. Les BPF s'appliquent *conjointement avec les lignes directrices de l'EMA et de la FDA.* Les concepts et recommandations figurant dans l'ICH Q8, Q9, Q10 et Q11 doivent être pris en compte (1).

Le cycle de vie correspond à *l'ensemble des phases de la vie d'un produit, d'un équipement ou d'une installation, à compter de son tout premier développement ou sa toute première utilisation jusqu'à la cessation de son utilisation, ou arrêt de commercialisation du produit.* (2) (13) (15) *La performance du procédé de fabrication, et l'efficacité de la stratégie de maîtrise doivent être évaluées périodiquement.* (9) Les connaissances acquises en phase de commercialisation peuvent être utilisées pour améliorer la compréhension des procédés. Elles permettent d'ajuster la stratégie de maîtrise, afin d'assurer la qualité, l'efficacité, et l'innocuité du produit, qui dépendent des CQA. (9)

La démarche qualité du cycle de vie du médicament est présentée en Annexe 1, ainsi que la gestion du risque selon ICH Q8 et ICH Q9, tout au long du cycle de vie du produit.

## b) Analyses de risque produits et procédés

La validation des procédés de fabrication s'appuie sur les connaissances des produits et des procédés, accumulées lors des étapes de développement, de la transposition à échelle industrielle, et en phase de commercialisation.

Les attributs matières (ex : pH, taux de protéines, osmolalité) doivent être compris dans les critères d'acceptation définis dans les spécifications du produit. Ce sont des spécifications internes à l'entreprise, ou officielles (décrites à l'AMM, ou dans les monographies). Des limites d'alertes peuvent être décrites également. Les spécifications des produits correspondent à une liste d'essais, de méthodes analytiques, et de critères d'acceptation associés. C'est l'ensemble des critères auxquels doit répondre le produit pour être considéré comme conforme.

Lors de la fabrication commerciale, les paramètres procédé (ex : Température, Delta de Pression lors de la filtration) doivent être compris dans les limites d'exploitation normales. Celles-ci sont comprises dans les limites acceptables, définies lors des études de développement.

N° étape	Libellé étape	Analyses/ Paramètres	Méthodes	Critères d'acceptation	
II	<b>Première précipitation éthanolique (précipitation I + II + III ou précipitation II + III)</b>				
	<b>AU LFB BIOMEDICAMENTS (précipitation I + II + III ou précipitation II + III)</b>				
	<b>SOLUTION A :</b> – Cryosurnageant (voie directe) – Cryosurnageant prépurifié (voies parallèles 1 et 2) Ajustement des protéines totales à 53 g/L (si teneur en protéines totales > 54 g/L)		Cf. procédure 05639		
	<b>Voie Fibrinogène T1 (voie parallèle 3)</b>		-		
			Température		(-)2 - (-)5°C
			Durée		≥ 1 heure
			pH	Ph. Eur. (2.2.3.)	-
			Protéines totales	Ph. Eur. (2.2.33-5)	47-53 g/L
		Cont. microbienne	Ph. Eur. (2.6.12.)	≤ 100 UFC/mL	

**Figure 2: Exemple de spécifications analytiques et conditions cours de production: Extrait du document LFB Biomédicaments, 05184**

Pour les produits en exploitation, le draft ICH Q12 introduit la notion d' « established conditions ». Celles –ci peuvent être documentées lors du déroulement d'une analyse de risque en phase de production à échelle industrielle. (7)

*Dans une approche traditionnelle, les limites d'exploitation normales des paramètres procédés sont définies, et la stratégie de maîtrise du produit est basée sur la démonstration de la reproductibilité du produit conforme aux spécifications. (9)*

*Dans l'approche scientifique optimisée, la gestion du risque et les connaissances scientifiques sont exploitées pour identifier et comprendre les paramètres procédés et les opérations unitaires qui impactent les CQA. (9) C'est dans ce cadre que les analyses de risque qualité (QRM) ont été réalisées conformément à l'ICH Q9 au LFB Biomédicaments. Cet*

exercice est clairement documenté (1) et justifié dans les tableaux de gestion des risques produits et procédés :

- Les analyses de risques des caractéristiques des produits permettent de justifier les CQA (attributs qualités critiques du produit).

PRODUCT ATTRIBUTE	TARGET
Dosage Form	Liquid, single use
Protein content per vial	500mg
Dose	10mg/kg
Concentration	25mg/mL
Mode of administration	IV, diluted with isotonic saline or dextrose
Viscosity	Acceptable for manufacturing, storage and delivery without the use of special devices (for example, less than 10 cP at room temperature)
Container	20R type 1 borosilicate glass vials, fluoro-resin laminated stopper
Shelf life	≥ 2 years at 2–8°C
Compatibility with manufacturing process	Minimum 14 days at 25°C and subsequent 2 years at 2–8°C, soluble at higher concentration during UF/DF
Biocompatibility	Acceptable toleration on infusion
Degradants and impurities	Below safety threshold, or qualified
Pharmacopeial compliance	Meets pharmacopeial requirements for parental dosage forms, colorless to slightly yellow, practically free of visible particles and meets USP criteria for sub-visible particles
Aggregate	0–5%
Fucose content	2–13%
Galactosylation (%G1+%G2)	10–40%
HCP	0–100 ng/mg

**Figure 3: Profil qualité attendu du produit A-Mab présenté dans le CONTINUED PROCESS VERIFICATION: AN INDUSTRY POSITION PAPER WITH EXAMPLE PLAN, rédigé par l'association d'industriels BPOG, 2014**

Les attributs qualité du produit les plus pertinents sont présentés dans le cadre rouge. A partir de ceux-ci, l'analyse de risque permet de justifier les CQA présentés dans le tableau suivant.

- Les QRM procédés définissent les liens entre les attributs matière en cours de procédés, les paramètres procédés, et les CQA produits. Ainsi les QRM procédés permettent de justifier les paramètres procédés critiques (CPP). L'évaluation d'impacts ci-dessous permet de déterminer l'impact des paramètres procédés sur les attributs qualité du produit intermédiaire.



### 3. Les livrables de la validation des procédés

Le maintien de l'état validé des procédés est assuré par :

- Les programmes de qualification et de validation
- La maîtrise des changements
- Les revues qualité périodiques (PQR)

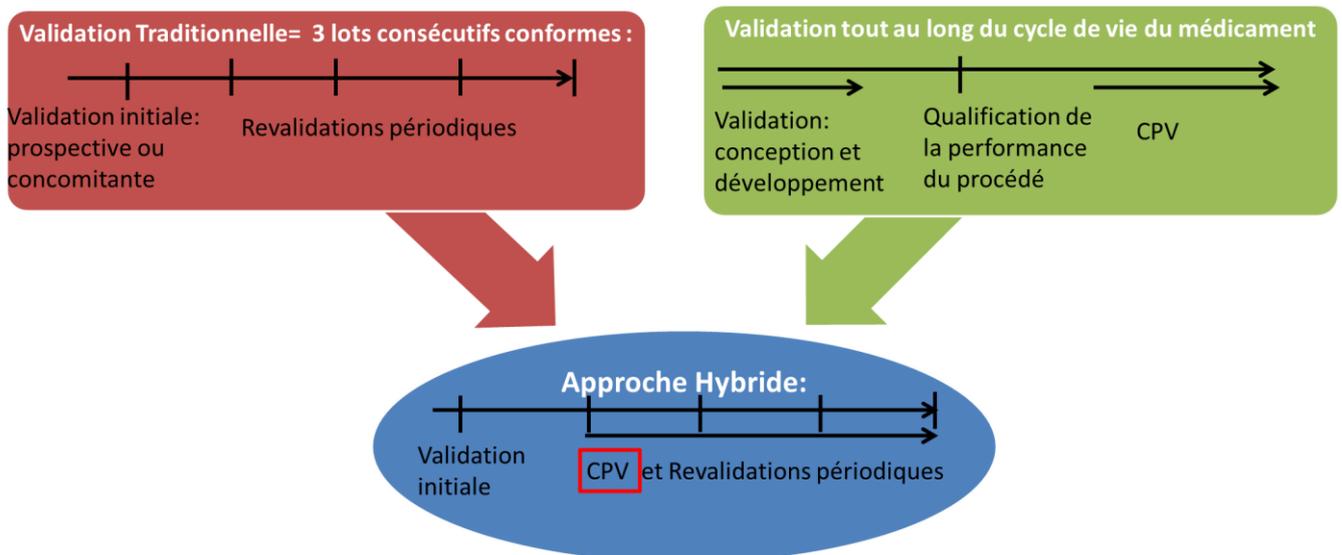
#### a) Plans directeurs de validation, protocoles et rapports de validation

Les éléments clés du programme de validation sont *clairement définis et documentés dans un plan directeur de validation (PDV)*. (1)

Des protocoles de validation *définissent les systèmes, les attributs et les paramètres critiques, ainsi que les critères d'acceptation associés*. (1) La revue et les conclusions de la validation font l'objet d'un rapport, dans lequel *les résultats obtenus sont confrontés aux critères d'acceptation*. Toute déviation au protocole, ou changement ultérieur des critères d'acceptation est justifié dans le rapport *selon une approche scientifique, et une recommandation finale est formulée à l'issue de la validation*. (1)

### 4. Les différents types de validation des procédés

Trois types de validation sont présentés dans les BPF Annexe 15 : la validation traditionnelle, la vérification continue du procédé, et l'approche hybride.



Une validation rétrospective n'est plus considérée comme une approche acceptable. (1)

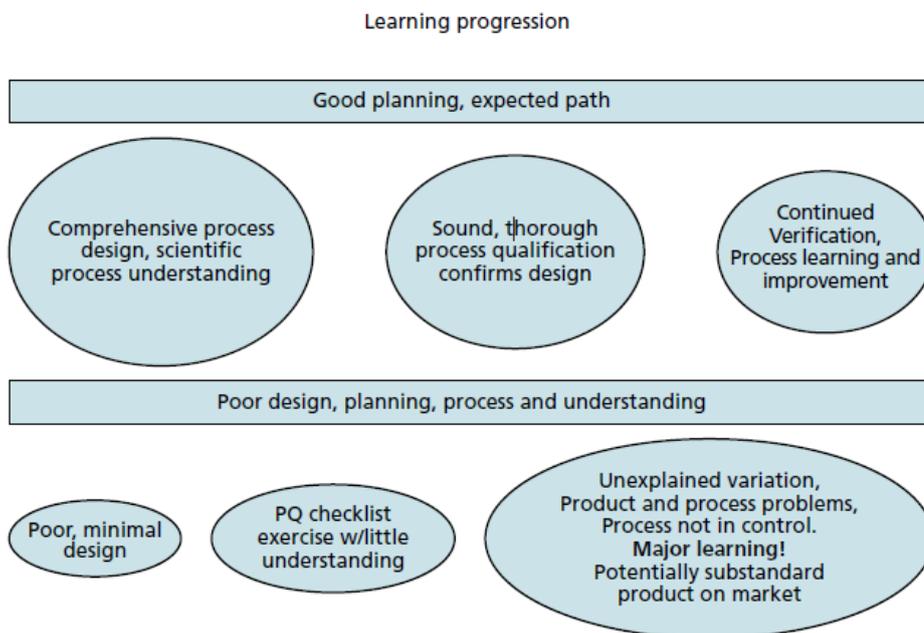
#### a) L'approche de la validation traditionnelle :

L'approche traditionnelle de la validation des procédés consiste en une **validation prospective** « ponctuelle ». Elle est effectuée avant la production de routine des produits destinés à la vente(1).

*Il est généralement jugé acceptable qu'un minimum de trois lots consécutifs fabriqués dans des conditions de routine puisse constituer une validation du procédé. (1) Cependant, le nombre de lots peut dépendre de plusieurs facteurs incluant: la complexité du procédé à valider, le niveau de variabilité du procédé, et la quantité de données expérimentales et/ou de connaissances des procédés disponibles sur le procédé spécifique. (9)*

Une **validation simultanée** est acceptable dans certains cas précis et définis au préalable dans le protocole. Les données des rapports de validation sont suffisantes pour appuyer la conclusion que tout lot de validation produit donné est uniforme et répond aux critères d'acceptation définis. Les résultats et la conclusion de l'exercice de validation sont formellement documentés et mis à disposition avant certification du lot. (1)

Dans le cadre de la validation traditionnelle, le maintien de l'état validé est assuré par des validations initiales, et périodiques « ponctuelles ». Cette approche a été remise en cause par l'intégration des concepts ICH dans la réglementation.



**Figure 5: Processus de progression de la connaissance du procédé, tiré du document FDA 2011 Process Validation Guidance: Process Validation Revisited, Paula Katz and Cliff Campbell, 2012 (14)**

L'application des méthodes d'analyses de risque et de développement de la qualité dès la conception des produits permettent d'obtenir une meilleure compréhension des produits et des procédés, donc une meilleure maîtrise des processus.

## b) L'approche de la vérification continue des procédés :

Suite à l'intégration des concepts ICH, les autorités exigent une preuve documentée du maintien de l'état validé des procédés de fabrication *tout au long du cycle de vie du produit, à travers l'évaluation des tendances du procédé concerné.* (1) Celle-ci est assurée par la **vérification continue des procédés** (BPF), ou On-going process vérification (FDA), ou continuous process verification (EMA) (3).

La *vérification en continu du procédé peut alors être utilisée comme une alternative à la revalidation classique.* (1) L'évaluation et le contrôle de la performance du procédé peut requérir le renforcement des contrôles en cours de production. (11)

La démarche de validation appliquée au cycle de vie du médicament est présentée ci-dessous :

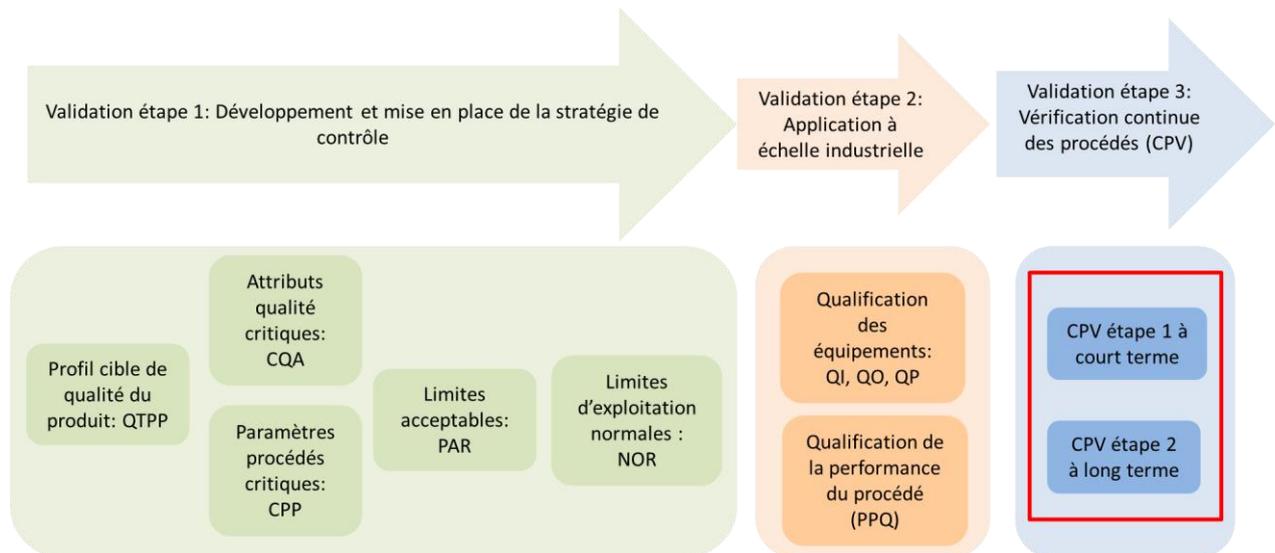


Figure 6: Processus de développement d'un produit conformément à l'ICH Q8, 9, 10, 11, FDA guideline de janvier 2011, et EMA guideline de novembre 2016

Les produits sont développés selon une stratégie de maîtrise déroulée en trois étapes : conception et développement du procédé, qualification du procédé, et vérification continue du procédé. (17) (18)

L'implémentation de la CPV est réalisée en deux étapes. Premièrement, à court terme, une collecte de données statistiquement significative permet de calculer les indicateurs statistiques. Les principales analyses statistiques exploitées en CPV sont le calcul des capacités, et la construction de cartes de contrôle. Les cartes de contrôle permettent de réaliser des analyses de tendance. La deuxième étape, à long terme, comprend la documentation de la maîtrise statistique des procédés, incluant les analyses de capacité et de tendance.

## c) L'approche hybride :

Historiquement, les procédés de fabrication ont été validés selon l'approche traditionnelle. La vérification continue du procédé documente le maintien de l'état validé tout au long du cycle de vie du produit.

*Cette approche, mêlant la validation traditionnelle et la vérification en continu du procédé peut être utilisée quand les connaissances du produit et la compréhension du procédé issues de l'expérience de fabrication et des données historiques des lots sont suffisantes. (1)*

#### **d) Enjeux en lien avec la CPV**

Globalement, les enjeux en lien avec la CPV sont les suivants :

- La conformité réglementaire, *la CPV est utilisée pour appuyer le statut de validation du produit. (1)*
- Un niveau de maîtrise des procédés transparent vis à vis des autorités, en lien avec les PQR
- Une meilleure compréhension des procédés, et des produits
- L'anticipation des dérives : diminution du nombre de déviations, et de lots non commercialisés
- Une anticipation des plannings de production et de certification
- La diminution des problèmes d'approvisionnement dans le cadre de la mission de santé publique (2)

#### **5. Les revues qualité périodiques et la gestion des changements**

*Des revues qualité périodiques ou continues de tous les médicaments autorisés doivent être menées régulièrement 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 à apporter au produit et aux procédés (20)*

*Ces PQR (product quality review) annuelles comprennent entre autres :*

- *Une revue des contrôles en cours de fabrication critiques et des résultats des contrôles des produits finis ;*
- *Une revue de tous les lots non conformes aux spécifications établies ainsi que les investigations correspondantes ;*
- *Une revue de toutes les déviations significatives et des non-conformités, des investigations correspondantes et l'efficacité des actions correctives et préventives prises en conséquence ;*
- *Une revue de tous les changements intervenus sur les procédés ou sur les méthodes d'analyse ;*
- *Une revue de la pertinence de toute mesure corrective antérieure relative au procédé de fabrication du produit ou aux équipements. (9)*

*Ces PQR participent au maintien de l'état validé des procédés de fabrication.*

## 6. Certification et libération des lots de validation

*La mise sur le marché de lots de validation est prédéfinie dans les protocoles de validation. Les conditions de production des lots sont conformes aux BPF, aux critères d'acceptation de la validation, aux critères de vérification en continu du procédé (le cas échéant) et à l'autorisation de mise sur le marché. (1)*

## IV. Application industrielle de la Vérification continue des procédés

Au LFB Biomédicaments, il a été décidé de mettre en place une approche de validation hybride : les exercices de validations initiales traditionnelles sont associées à la CPV.

### B. Le laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies

Depuis sa création en 1994, le groupe LFB développe, fabrique et commercialise des médicaments issus du vivant, pour des maladies toujours graves et souvent rares.

Le groupe LFB est aujourd'hui un des premiers acteurs européens de la biopharmacie, proposant aux professionnels de santé, essentiellement à l'hôpital, des médicaments issus du vivant dans trois domaines thérapeutiques majeurs que sont l'immunologie, l'hémostase et les soins intensifs.

Laboratoire biopharmaceutique, le groupe LFB est un des rares industriels au monde à maîtriser différentes techniques de bioproduction, proposant des médicaments dérivés du plasma, des médicaments recombinants et des traitements de thérapie innovante, comme les thérapies cellulaires. Le groupe LFB déploie une stratégie axée sur une croissance à l'international et une politique active de recherche et développement dans ses domaines thérapeutiques d'excellence.

Entreprise publique, le groupe LFB évolue dans un secteur concurrentiel et commercialise ses médicaments dans près de 60 pays. Les 23 biomédicaments du LFB permettent chaque année la prise en charge de centaines de milliers de patients atteints de maladies graves et souvent rares.

La filiale LFB Biomédicaments est spécialisée dans la fabrication et la commercialisation des médicaments dérivés du plasma. L'organigramme du groupe LFB est présenté ci-dessous. Le sujet présenté dans ce document concerne LFB Biomédicaments.

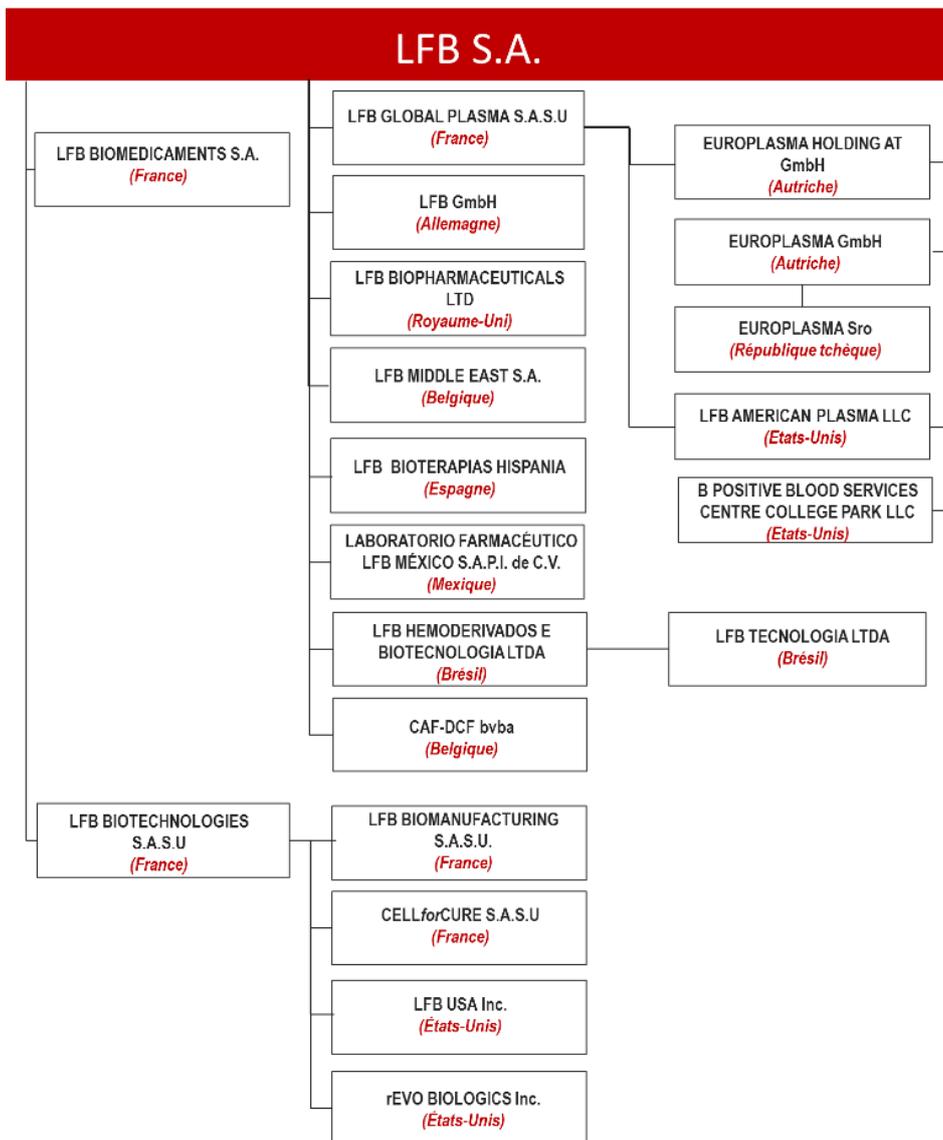


Figure 7: Organigramme du groupe LFB, source : <http://www.groupe-lfb.com/le-groupe/gouvernance/organigramme-du-groupe/>

### C. Etat des lieux

Dans le cadre de la démarche d’amélioration continue de la qualité, la CPV est mise en place au LFB Biomédicaments.

Il y a de nombreuses raisons pour lesquelles l’implémentation de la CPV à un produit actuellement sur le marché, et notamment un produit biologique, peut être complexe. (21)

La CPV doit prendre en compte les connaissances historiques du produit et du procédé. Or, le développement des procédés de fabrication des produits commercialisés depuis de nombreuses années est différent des exigences réglementaires actuelles. (21) Au LFB Biomédicaments, les connaissances des produits et des procédés accumulées en phase de commercialisation permettent une bonne compréhension des liens entre les attributs matières entrants, les paramètres procédés, et les attributs matières sortants. Les analyses de risque produits et procédés (QRM) étayent la justification des CQA et des CPP. La

sélection des paramètres et attributs exploités dans le cadre de la CPV sera basée sur les conclusions de ces QRM.

Etapes procédés		CQA															Type de paramètre																					
		Volume nominal	Fibrinogène coagulable	Fibrinogène	Protéines totales	Agrégats (DTM)	Dégradation de type hydrolyse (SUS PAGE)	Facteur XIII	Facteur II	Ig A, Ig G, Ig M C3c, C4	Fibrinectine	Plasminogène	Particules visibles (protéiques ou non protéiques)	Aluminium	Polysorbate 80	ThBP	pH	Osmolalité	Arginine	Isoléucine	Glycine	Lysine	Citrate de sodium 2H2O	Teneur en eau	Contamination microbiennes / Stérilité	Endotoxines / Pyrogènes	Virus enveloppés	Virus non enveloppés	Prion	Probabilité	Défectabilité	Risque initial	Acceptation					
MATout	FIB T1 éluât DEAE : Protéines totales (g/l)																																					
MATout	FIB T1 éluât DEAE :Prions																																					
MATout	FIB T1 éluât DEAE :Protéines accompagnantes																																					
<b>Paramètres procédé</b>																																						
Paramètre procédé	Vitesse linéaire d'injection (cm/h)	5	5			5	5				5	5	20														5	5						CPP	20	20	8000	Non
Paramètre procédé	Vitesse linéaire RLB	5	5			5	5				5	5	5														5	5						Non CPP				
Paramètre procédé	Nombre de volumes RLB (CV)	5	5			5	5				5	20	20														5	5						CPP	20	20	8000	Non
Paramètre procédé	Vitesse linéaire d'éluion (cm/h)	10	5			5	5				5	5	5														5	5						Non CPP				
Paramètre procédé	Charge relative (gprot/l gel)	5	5			5	5				5	20	20														5	5						CPP	10	20	4000	Non
Paramètre procédé	Température (°C)	5	5			5	5				5	5	5														5	5						Non CPP				
Paramètre procédé	FIB 5 Tampon d'éluion - Osmolalité (mosm / kg)	10	20			10	5				5	5	5														5	5						CPP	20	10	4000	Non
Paramètre procédé	FIB 5 Tampon d'éluion - pH	10	20			10	5				5	5	5														5	5						CPP	20	10	4000	Non
Paramètre procédé	Volume de collecte (CV)	5	5			5	5				5	5	5														5	5						Non CPP				

Figure 8: Extrait d'un tableau d'analyse de risque procédé, document LFB Biomédicaments

L'évaluation de l'impact des paramètres procédés sur les attributs qualité du produit sont cotés, puis les scores de probabilité, de gravité, et le risque final permettent de déterminer les paramètres procédés critiques.

Un produit commercialisé est souvent fabriqué sur plusieurs sites. Les spécificités des différents sites de production, et des différents ateliers de production doivent être pris en compte (Exemple : équipements, systèmes informatisés). Par exemple, les données issues des différents automates des différents sites ne peuvent pas être centralisées informatiquement.

Les conclusions des analyses statistiques de la CPV doivent toujours être analysées en prenant en compte:

- La nature des produits, issus du fractionnement plasmatique, et la variabilité inhérente à la matière première d'origine biologique. (11) Les règles de calcul statistiques doivent prendre en compte les caractéristiques des paramètres et attributs. Par exemple, le taux de protéines ajusté est un paramètre parfaitement capable. Par contre le taux d'IgHBs dépend de la politique vaccinale du pays d'origine du plasma.
- La précision et variabilité des méthodes de mesures des paramètres et attributs.
- Les méthodes statistiques doivent être appliquées à une population de valeurs suffisante (habituellement, minimum 30 valeurs).
- Les principales formules statistiques sont basées sur l'hypothèse d'une distribution normale de la population. Les formules statistiques utilisées doivent être adaptées aux populations étudiées : exemple variables discrètes ou continues.

La mise en œuvre des analyses statistiques sur les produits à faible fréquence de production peut être complexe. Par exemple, pour les produits dont 3 à 5 lots sont fabriqués par ans, il faut collecter suffisamment de résultats pour être statistiquement significatif. De plus, les règles d'analyses de tendance appliquées à 6 à 9 points consécutifs nécessitent des investigations réalisées à postériori.

## A. Rédaction, et diffusion de la procédure de Vérification Continue des Procédés étape 1

### 1. Définition du champ d'application de la procédure

L'objectif de la procédure est *de décrire le mode opératoire à appliquer lors de l'implémentation de la vérification continue d'un procédé, destiné à fabriquer un médicament commercialisable par LFB Biomédicaments.* (7) Dans le cadre du processus de gestion des connaissances (20), une ligne directrice procédé est rédigée pour décrire les grandes lignes des étapes de CPV 1 et 2.

La procédure CPV doit être applicable dans tous les ateliers LFB Biomédicaments. Le site des Ulis est en charge des étapes amont du procédé : depuis la décongélation du plasma jusqu'aux premières étapes de purification et fractionnement, et obtention du produit intermédiaire. Le site de Lille est responsable des étapes en aval du procédé : dernières étapes de purification et fractionnement des produits intermédiaires, mise en forme pharmaceutique et conditionnement des produits finis. Certaines étapes peuvent être sous-traitées, comme par exemple le conditionnement secondaire des produits finis. *Le travail à façon fait donc l'objet d'un suivi contractuel.* (7)

La CPV s'applique à tous les médicaments commercialisés : le découpage de la CPV est calqué sur les découpages des revues qualités périodiques (PQR). *Un protocole est rédigé pour chaque produit fini : « CPV produit » ou segment tronc commun des procédés ayant fait l'objet d'un ou plusieurs QRM procédé : CPV « transverse »* (Ex : CPV cryoprécipitation). (7)

L'arbre de fractionnement des médicaments dérivés du plasma est présenté en Annexe 2. Le découpage des données d'entrée de la CPV, par produits est présenté en Annexe 3.

L'objectif est d'inscrire la CPV dans le système qualité existant. En validation des procédés, les protocoles et rapports de validation initiaux sont maintenus. Ceux-ci seront complétés par des protocoles et rapports périodiques de CPV étapes 1 et 2. Les protocoles et rapport de validation liés à des changements sont bien sûr également conservés. Les analyses de tendance, et les rapports de CPV seront intégrés aux PQR. Les résultats hors tendance ne devront pas être assimilés aux résultats hors spécifications. Les investigations des résultats hors critère d'acceptation des spécifications sont tracées dans les déviations. Un système de traçabilité spécifique doit être mis en place pour les résultats hors tendance. Les

investigations des résultats hors tendance seront tracées dans les rapports d'enquêtes analytiques des laboratoires de contrôle, et dans les rapports périodiques de CPV.

## 2. Détermination de la stratégie de maîtrise appliquée pour la CPV, étape 1

La stratégie de maîtrise est *l'ensemble planifié de contrôles résultant des connaissances actuelles du produit et du procédé, et garantissant les performances du procédé et la qualité du produit.* (20) Une stratégie de maîtrise doit s'assurer que chaque résultat de CQA est conforme, pour assurer la qualité du produit. (9) La gestion du risque et les connaissances scientifiques sont utilisées plus largement pour identifier et comprendre le processus. La stratégie de maîtrise est basée sur la connaissance des liens entre les attributs entrants, les paramètres procédés, et les attributs sortants, dont dépend la qualité du produit (9).

L'annexe 4 présente un exemple de stratégie de maîtrise appliquée à un produit biotechnologique.

*Une stratégie de maîtrise peut comprendre, sans toutefois s'y limiter (8) :*

- *Les contrôles des attributs des matières premières (ex : plasma, excipients) sur la base de leur impact sur le procédé, ou la qualité du produit ;*
- *Les spécification(s) produit(s) ;*
- *Les contrôles des opérations unitaires ayant un impact sur les étapes procédé en aval, ou sur la qualité du produit*
- *Les essais en cours de fabrication ou en temps réel, au lieu de réaliser les analyses uniquement sur le produit fini*
- *Un programme de surveillance*

La CPV est partie intégrante de la stratégie de maîtrise du produit. *Les paramètres et attributs sélectionnés dans la stratégie CPV étape 1 sont tous les CQA chiffrés, et les CPP permettant d'expliquer les résultats des CQA (7) (18) (19) (22) (23).*

## 3. Détermination de la méthodologie de travail

La méthodologie initiale de la CPV étape 1 est la suivante :

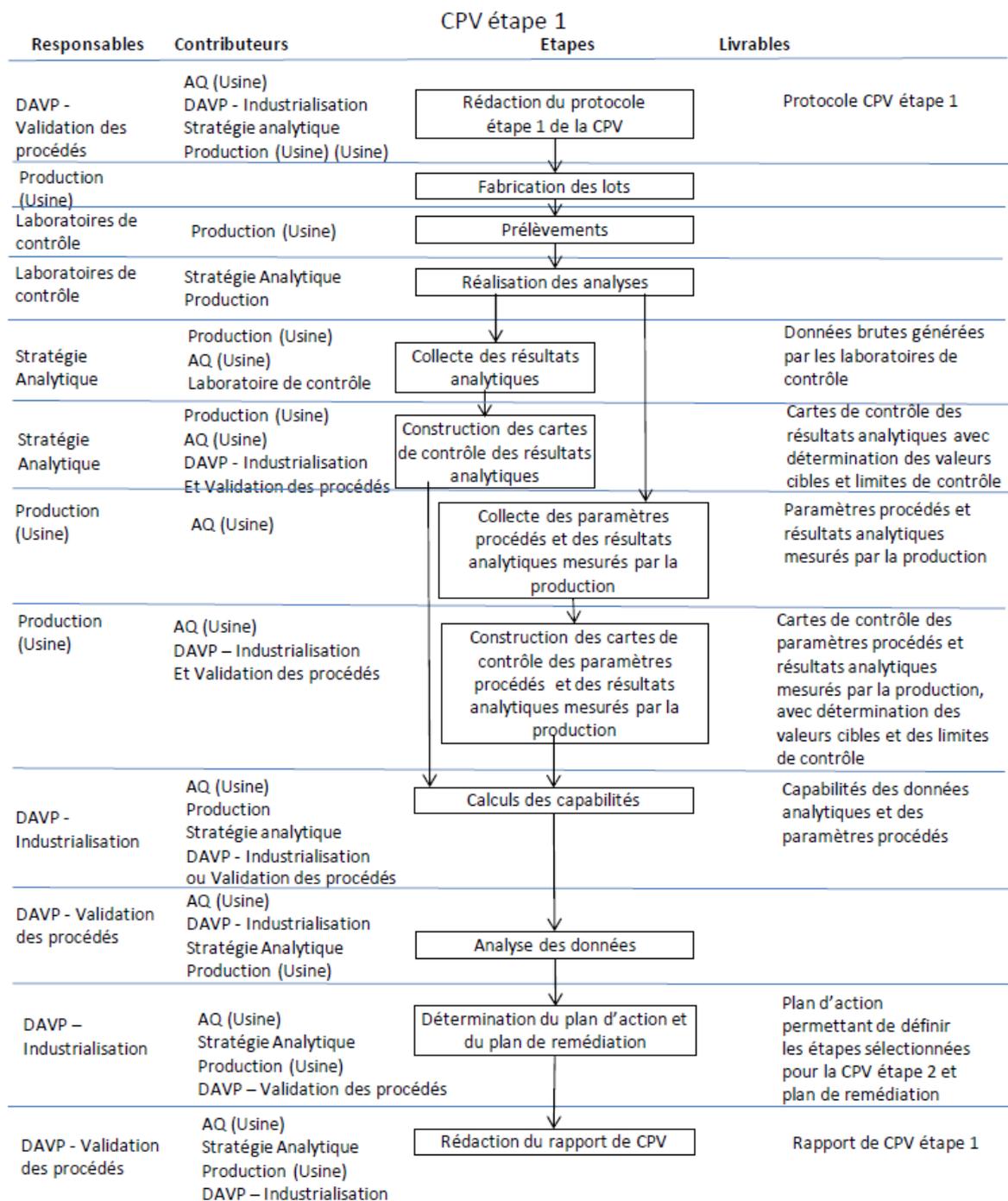


Figure 9: Logigramme présentant la vérification continue des procédés : étape 1, Procédure Vérification continue des procédés : étape 1, LFB Biomédicaments V 1.0.

La méthodologie initiale de l'étape 2 est la suivante :

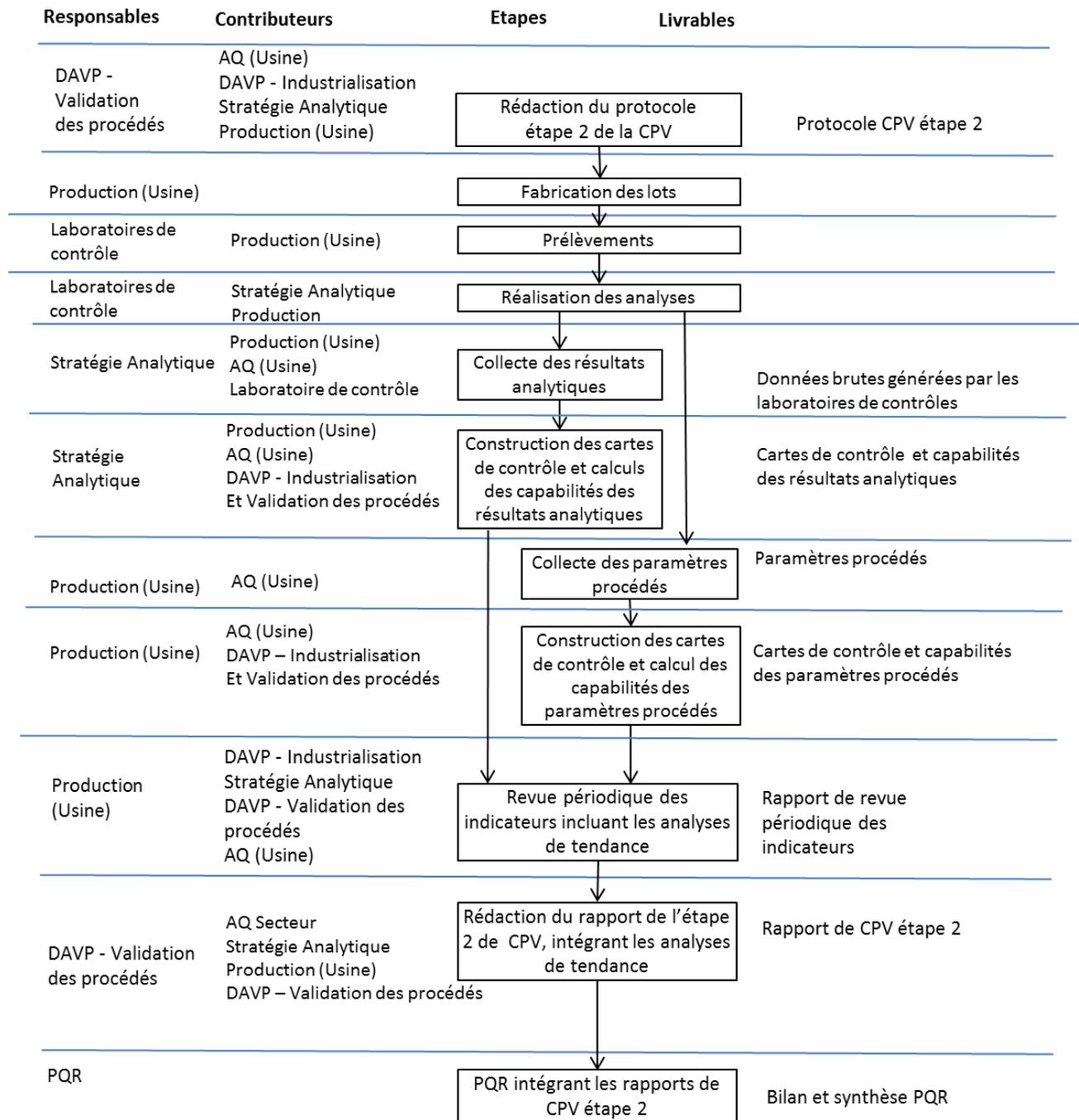


Figure 10: Logigramme présentant la vérification continue des procédés: étape 2

#### 4. Détermination des responsabilités

La CPV est un travail transversal, réalisé par les différents acteurs de la fabrication de produits pharmaceutiques : la production, l'assurance qualité opérationnelle, le service des revues qualités périodiques, l'industrialisation, les laboratoires de contrôle, la stratégie analytique, la direction des systèmes informatisés, et la validation des procédés de fabrication.

La communication est un axe transversal indispensable au projet. C'est une condition de réussite pour impliquer les différents acteurs. Des réunions pluridisciplinaires intersites ont été organisées, pour communiquer aux services concernés les exigences réglementaires, et la méthodologie de travail envisagée. Cette concertation permet d'anticiper les points bloquants, de définir ensemble une méthodologie efficace, et de tracer l'impact d'un point de vue charge de travail. Des comptes rendus tracent les décisions actées lors de ces réunions, avant diffusion de la procédure. Les responsabilités des différents acteurs sont ensuite approuvées via le RACI et les logigrammes de la procédure.

Un des moyens de favoriser l'adhérence des différents acteurs de la CPV est de communiquer sur les bénéfices attendus. Le groupe de travail BPOG estime que pour un système d'analyses de tendance peu automatisé, comprenant l'exploitation de 20 paramètres et attributs, et 3 rapports CPV annuels : le système est rentabilisé en 3 ans, et plus rapidement si l'on compte la perte de lots liée à la non qualité. Cependant, cette estimation dépend largement du type de produit commercialisé, et de la complexité du procédé.

L'application des logigrammes initiaux s'est révélée complexe, du fait de la multitude d'acteurs impliqués dans la CPV. C'est pourquoi, il a été décidé de simplifier le flux, et de ventiler les ressources différemment : la validation des procédés est responsable de toutes les étapes du logigramme ci-dessous :

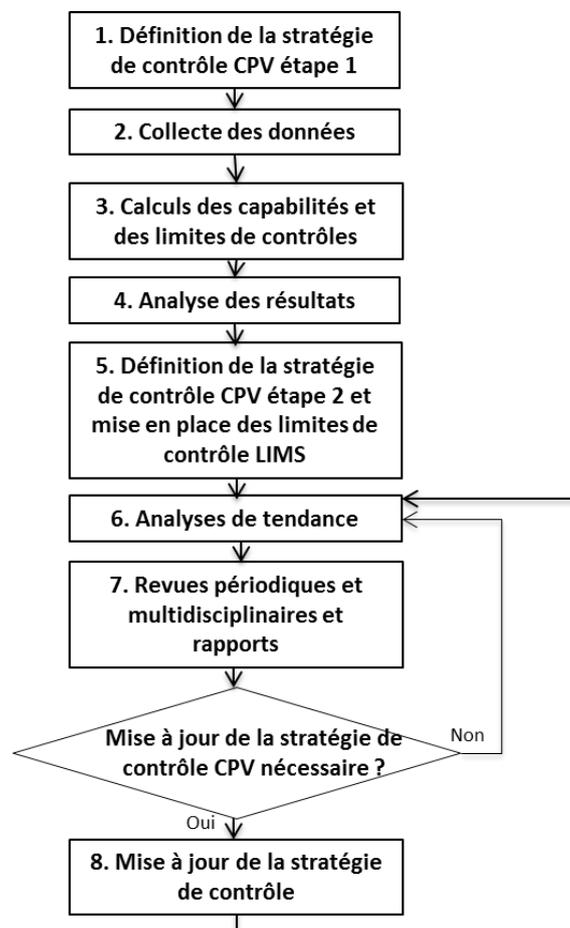


Figure 11: Logigramme du processus CPV après simplification du flux.

## a) Rédaction de la procédure

La procédure CPV étape 1 est rédigée, et diffusée. La procédure CPV étape 2 sera mise en application quand les analyses de tendance harmonisées seront mises en place pour les paramètres procédés, et les attributs produits. A terme, l'objectif est d'harmoniser les procédures d'analyse de tendance réalisées pour le suivi des procédés, de produits, des contrôles des fluides et de l'environnement.

## B. Mise en application de la collecte des données

Des séances de travail pluridisciplinaires sont organisées pour définir les stratégies de collecte et d'exploitation des données.

### 1. Collecte des données de production

Les paramètres procédés critiques et les résultats des analyses réalisées en production sont renseignés dans les dossiers de lots papiers. Certains ateliers disposent de dossiers de lots électroniques, mais les logiciels varient selon les ateliers, il n'est donc pas envisageable d'interfacer le logiciel d'analyses statistiques avec les différents automates. La CPV sera basée sur les résultats renseignés dans les tableaux de bord Excel, par les techniciens de production. Si un produit est fabriqué dans plusieurs ateliers, il existe un tableau de bord par produit, et par atelier. Les analyses de tendance seront implémentées par ateliers.

Dans un premier temps l'extraction des données depuis les tableaux de bord vers le logiciel d'analyses statistiques sera manuelle.

CHROMATOGRAPHIE												
N° LOT PI2	Osmolalité du produit avant injection (200-300 mosm/kg)	Charge protéique sur xto	N° colonne Pharmacim	Type de colonne	N° lot de gel LFB (75368)	Date de package	Brassage gel avant xto	Test HETP cible 0,04	Symétrie de la colonne cible 1	Cycle XTO (40 max)	Volume gel Moduline II Quiscale: 50 - 55 L Colonne PALL: 61 - 70,6 l	pH du tempo d'élué FIB 5 CPP
Unité:	mosmol/kg	g/l de gel									L	
17L00132												
17L00133												
17L00134												
17L00136												
17L00141												
17L00135												
17L00298												
17L00299												
17L00602												
17L00603												

Figure 12: Extrait du tableau de bord fibrinogène à une étape de chromatographie

Les données de références de la CPV étape 1, tirées des tableaux de bord sont conservées.

N	BF	BP	BQ	BS	BT	CH	CI	
						<b>nanofiltration</b>		
N° LOT PI2	Charge protéique sur xto (g/L de gel)	N° LOT PI2	Osmolalité du tampon d'éluion FIB 5 CPP	N° LOT PI2	Volume éluion (L)	N° LOT PI2	Volume produit nanofiltré + pousse (L)	N
Unité	g/l de gel	Unité	mosmol/kg	Unité	L	Unité	L	

Figure 13: Extrait des données collectées pour l'étape de nanofiltration.

Dans le cadre du respect de l'intégrité de données, les tableaux de bord doivent être validés. (26) Les moyens de validation des tableurs sont, entre autres, la limitation des accès par profils, la double vérification des données, le verrouillage des cellules renseignées, la diffusion d'un mode opératoire traçant toutes les formules utilisées.

## 2. Collecte des données générées par les laboratoires de contrôle

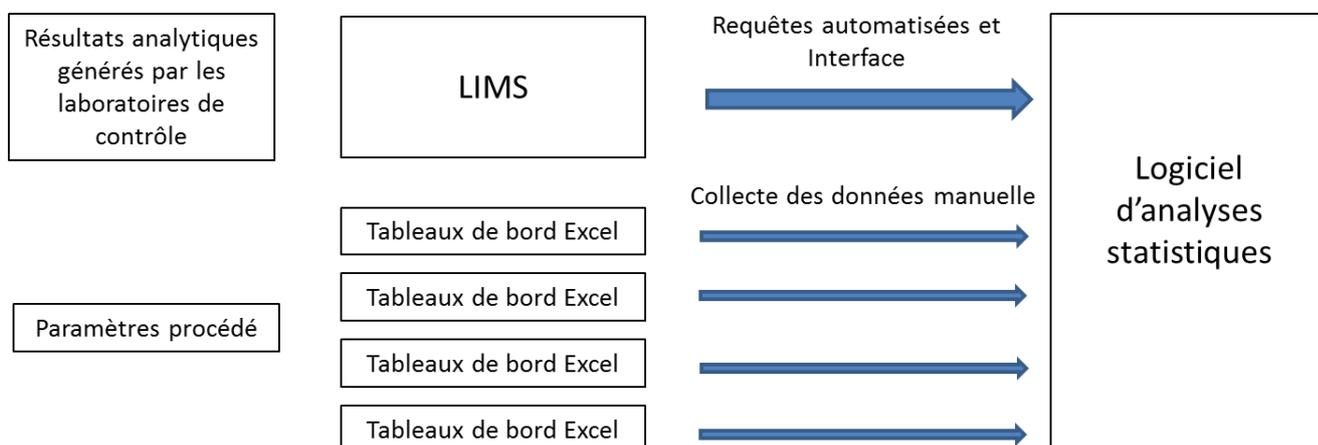
Les cartes de contrôle sont construites à partir des résultats analytiques bruts générés par les laboratoires de contrôle, et enregistrés dans le LIMS (Système informatique de gestion de l'information des laboratoires). La CPV ne peut pas se baser sur les bilans qualité existants, qui rassemble les résultats arrondis. Des requêtes spécifiques doivent être développées.

L'objectif est d'automatiser la collecte des données, en interfaçant le LIMS avec le logiciel d'analyses statistiques Statgraphics. Les requêtes doivent être programmées, en prenant en compte tous les codes articles d'un même produit au même stade (toutes origines plasmas confondues).

Nous distinguons :

- les analyses de routines, réalisées sur chaque lot fabriqué,
- les analyses exceptionnelles, réalisées en cas d'investigations,
- les analyses périodiques, réalisées à une fréquence déterminée de lots fabriqués.

Pour la mise en place de la CPV étape 1, les limites de contrôle seront calculées en collectant les résultats sur 30 lots minimum.



**Figure 14 : Schématisation de la collecte des données**

Un cahier des charges fonctionnel du système informatique souhaité est rédigé en collaboration avec les services informatiques. Dans un premier temps, celui-ci prend en compte les besoins en lien avec les résultats analytiques, les laboratoires de contrôle et l'assurance qualité. Il est composé de deux parties : la description des besoins en terme d'extraction des données, puis en terme d'analyses statistiques des données. Les systèmes informatiques utilisés pour la collecte et l'exploitation des données devront être qualifiés et validés. *Des vérifications appropriées devront être intégrées dans les activités de qualification et validation pour garantir l'intégrité de toutes les données obtenues.* (1) (26) La détection d'un résultat hors limite de contrôle doit être automatique : elle permet l'analyse de tendance en temps réel par le technicien qui renseigne les données brutes dans le LIMS. Dans un second temps, les analyses de tendance sont réalisées périodiquement par la validation des procédés, à l'aide des cartes de contrôle.

## **C. Mise en application de l'exploitation des données**

### **1. Vérification de la normalité de la distribution des résultats**

La normalité de la distribution des paramètres doit être vérifiée préalablement aux calculs statistiques. (15) Cette vérification peut être réalisée visuellement à partir des histogrammes, de la construction de la droite de Henry sur Excel, ou de tests de normalités réalisés par les logiciels d'analyses statistiques. La réalisation des tests d'asymétrie et d'aplatissement, ou du test de Shapiro Wilk avec le logiciel Statgraphics est privilégiée car automatisée.

Si la distribution des résultats n'est pas normale, il est possible :

- de rechercher de quelle type de distribution se rapproche la population étudiée (ex : distribution « Puissance exponentielle », distribution « Rayleigh »), puis d'appliquer une transformation aux données brutes pour obtenir une distribution normale (ex : Box-Cox).
- ou d'utiliser des tests statistiques non paramétriques, selon le type de données exploitées.

Des exemples de test de normalité, et un exemple de transformation sont présentés en Annexe 5.

L'application d'analyses statistiques aux données non normales est une limite des analyses de tendance. Les méthodes de calculs statistiques « standards » sont basées sur l'hypothèse que la distribution des données est normale. Si ce prérequis n'est pas pris en compte, les conclusions des rapports d'analyses de tendance peuvent être erronées.

## 2. Cartes de contrôle

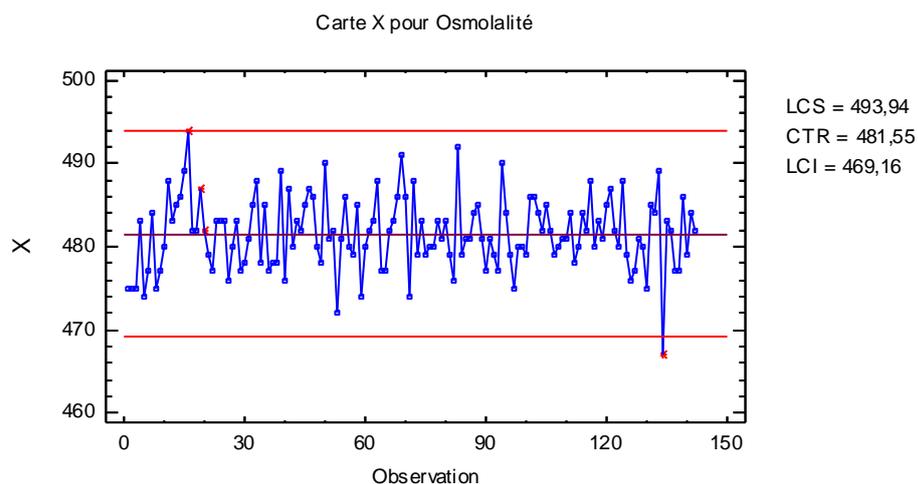
Les cartes de contrôle sont basées exclusivement sur des critères statistiques : les limites de contrôle ne doivent pas être confondues avec les critères d'acceptation (qui sont les spécifications officielles, ou internes).

Des critères d'acceptation, et des limites de contrôle sont définies pour chaque paramètre et attribut exploité dans le cadre de la CPV.

### a) Sélection du type de cartes de contrôle

Les formules de calculs des limites de contrôle diffèrent selon le type de carte de contrôle. La sélection du type de carte de contrôle utilisée doit être dûment justifiée.

L'objectif des cartes de contrôle est de définir des limites d'alerte, et la valeur cible, sur lesquelles seront basées les analyses de tendance.



**Figure 15: Exemple de la construction d'une carte de contrôle individuelle (Carte X)**

Les cartes de contrôles individuelles seront exploitées pour l'analyse des CQA et des paramètres procédés qui sont des variables aléatoires. Ce sont les types de cartes recommandées par le TR PDA n°59 « Utilisation de méthodes statistiques en production ». Elles permettent de suivre un processus, et de repérer une cause spéciale de variation des résultats. (27) (28)

### b) Construction des cartes de contrôle

La carte de contrôle représente les données par ordre chronologique, la valeur cible et les limites de contrôle, supérieure et inférieure, et les critères d'acceptation supérieurs et

inférieurs associés. La valeur cible et les limites de contrôle sont calculées sur la période de référence de l'étape 1, qui regroupe des données de 30 lots, dans la mesure du possible.

Il est possible de mettre en place des limites de contrôle calculées selon la règle des  $\pm 3\sigma$  (= limites d'action), et des limites d'alerte calculées selon les règles des  $\pm 2\sigma$  (= début des investigations). Dans un premier temps, il est décidé de mettre en place uniquement les limites de contrôle calculées selon la règle des  $3\sigma$ .

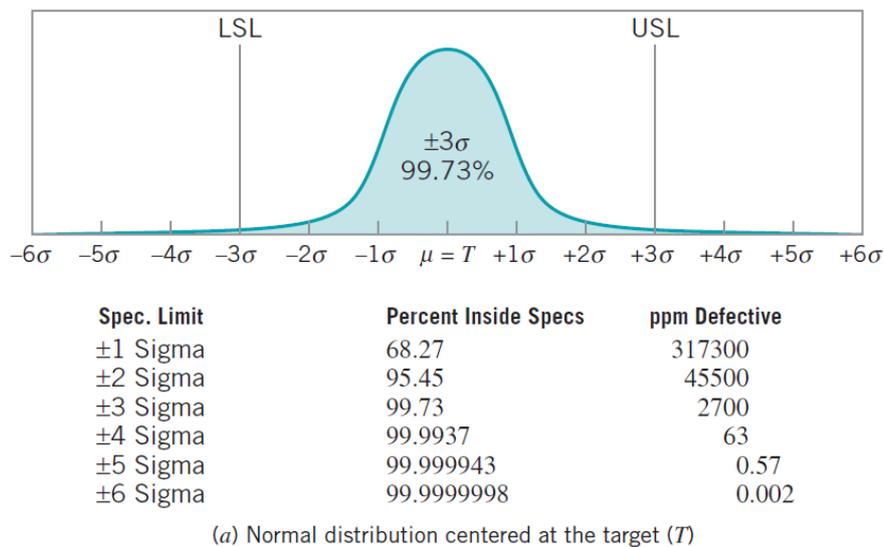


Figure 3 : Méthodologie des 3  $\sigma$ , Source : Sixth Edition : Introduction to Statistical Quality Control, Douglas C. Montgomery, Editions Wiley

Légende : UCL = Upper Control Limit  
LCL = Lower Control Limit

99,73% des résultats doivent être dans les limites de contrôle, ce qui correspond à 2700 résultats par millions en dehors des limites de contrôle.

Pour les cartes de contrôle individuelles, les limites et la valeur cible sont calculées comme suit, à partir des résultats des 30 lots de référence :

**Limite de contrôle supérieure** : Moyenne + 2,66 x moyenne des étendues mobiles

**Valeur cible** : Moyenne des résultats

**Limite de contrôle inférieure** : Moyenne - 2,66 x moyenne des étendues mobiles

L'étendue mobile est la valeur absolue de la différence entre deux points de données consécutifs.

Les limites de contrôle des paramètres procédés doivent être comprises dans les limites normales d'exploitation. Les limites de contrôle des attributs matière doivent être comprises dans les critères d'acceptation des spécifications. En cas de résultat hors

spécifications : si la cause racine du résultat non conforme est identifiée et indépendante du procédé (exemple : erreur humaine, temps d'attente suite à panne, erreur analytique), le résultat concerné n'est pas pris en compte pour le calcul des limites de contrôle. A défaut, il est pris en compte.

Les cartes de contrôle sont réalisées pour les paramètres et attributs qui sont soumis à des limites supérieures et inférieures. Exemple : le delta de pression lors de la nanofiltration doit être compris entre 250 et 350mbars. Par contre, les analyses statistiques ne sont pas réalisées pour un paramètre à une seule borne minimum, ou maximum. Exemple : la charge protéique lors de la nanofiltration doit être inférieure à < 440 g / m<sup>2</sup> de membrane.

### 3. Calculs des capacités Cp et Cpk

#### a) Définition

Plusieurs paramètres statistiques d'une série de résultats peuvent être exploités :

- La capacité : Conformité aux spécifications
- La répétabilité : Qualité identique intra-lot, c'est-à-dire suite à l'application de conditions identiques
- La reproductibilité : Qualité identique inter-lots : c'est-à-dire suite à l'application de conditions différentes
- La robustesse : conformité lors de l'application des limites d'exploitation

C'est le calcul de la capacité qui démontre que le procédé permet d'obtenir un produit conforme aux spécifications. Il s'agit d'une comparaison de la performance réelle par rapport à la performance théorique attendue. A noter que la capacité permet d'estimer la performance d'un procédé à partir de résultats quantifiables ( variables continues).

Il existe plusieurs indicateurs de capacités (19) :

Cp est un indicateur de dispersion :

$$Cp = \frac{\text{Critère d'acceptation supérieur} - \text{Critère d'acceptation inférieur}}{6\sigma}$$

Cpk est un indice de dispersion et de position : il permet de mesurer la variation du procédé, en relation avec la moyenne de l'échantillon :

$$Cpk = \min \left( \frac{\text{Critère d'acceptation supérieur} - \text{moyenne}}{3\sigma} ; \frac{\text{moyenne} - \text{Critère d'acceptation inférieur}}{3\sigma} \right)$$

*Plus la quantité de données augmente, plus le Cp devrait augmenter. Généralement, un procédé est considéré tout à fait capable pour une capacité supérieure à 1,33 (moins de 63 valeurs par million en dehors des limites). (1) (28)*

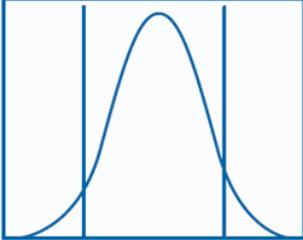
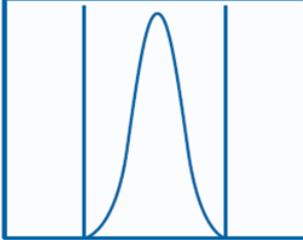
Valeur du Cp	Cp = 0,5	Cp = 1	Cp = 3
Représentation graphique du procédé avec différentes valeurs du Cp			
	Lower Limit    Upper Limit	Lower Limit    Upper Limit	Lower Limit    Upper Limit
Valeurs $\sigma$ dans les limites	3 $\sigma$ ( $\pm 1.5 \sigma$ )	6 $\sigma$ ( $\pm 3 \sigma$ )	18 $\sigma$ ( $\pm 9 \sigma$ )
Nombre statistique de valeurs en dehors des limites	13.58 %	0.27 %	Really 0
Nombre statistique de valeurs comprises dans les limites	86.42 %	99.73 %	> 99.999999 %
Résultat	Statistiquement, le procédé fabrique des produits non conformes en routine.	Statistiquement, le procédé est peu susceptible de fabriquer des produits non conformes.	

Figure 16: Signification du Cp

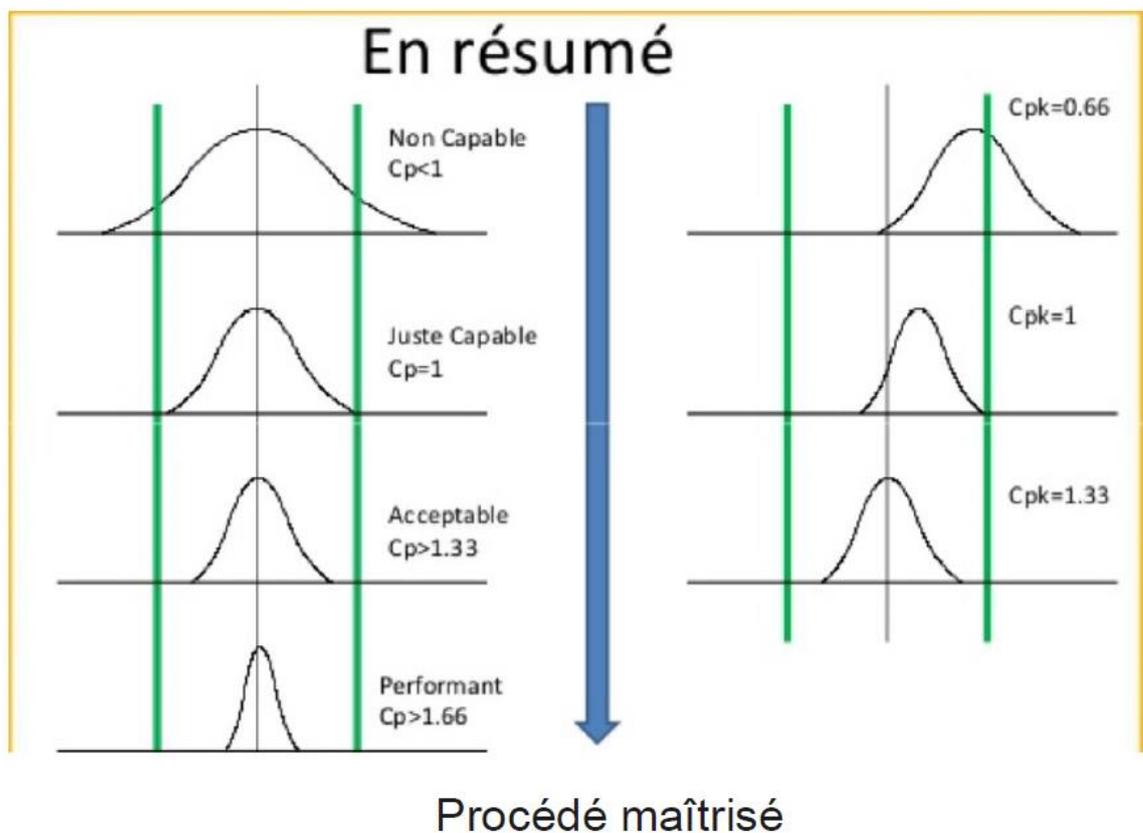


Figure 17: Schéma présentant les capabilités Cp et Cpk

Le nombre de résultats hors critère d'acceptation est déterminé partir des résultats de capacités Cp et CpK. Pour Cp = 1,33 et CpK= 1,33, statistiquement moins de 63,43 résultats peuvent être hors critères d'acceptation.

Capabilité : Nombre de défectueux générés en fonction du Cp et du Cpk																					
Cpk ↓	Cp																				
	0,10	0,20	0,30	0,40	0,50	0,60	0,70	0,80	0,90	1,00	1,10	1,20	1,33	1,40	1,50	1,67	2,00	2,50	3,00	4,00	
0,10	76,42	56,61	44,89	40,00	38,56	38,26	38,21	38,21	38,21	38,21	38,21	38,21	38,21	38,21	38,21	38,21	38,21	38,21	38,21	38,21	%
0,20		54,85	38,93	31,02	28,25	27,56	27,44	27,43	27,43	27,43	27,43	27,43	27,43	27,43	27,43	27,43	27,43	27,43	27,43	27,43	%
0,30			36,81	25,09	20,19	18,75	18,45	18,41	18,41	18,41	18,41	18,41	18,41	18,41	18,41	18,41	18,41	18,41	18,41	18,41	%
0,40				23,01	15,10	12,33	11,64	11,52	11,51	11,51	11,51	11,51	11,51	11,51	11,51	11,51	11,51	11,51	11,51	11,51	%
0,50					13,36	8,47	7,03	6,73	6,69	6,68	6,68	6,68	6,68	6,68	6,68	6,68	6,68	6,68	6,68	6,68	%
0,60						7,19	4,41	3,73	3,61	3,59	3,59	3,59	3,59	3,59	3,59	3,59	3,59	3,59	3,59	3,59	%
0,70							3,57	2,13	1,83	1,79	1,79	1,79	1,79	1,79	1,79	1,79	1,79	1,79	1,79	1,79	%
0,80								1,64	0,95	0,84	0,82	0,82	0,82	0,82	0,82	0,82	0,82	0,82	0,82	0,82	%
0,90									0,69	0,40	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	%
1,00										2700	1509	1363	1350	1350	1350	1350	1350	1350	1350	1350	ppm
1,10											967	532	485	484	483	483	483	483	483	483	ppm
1,20												318	165	160	159	159	159	159	159	159	ppm
1,33													63,43	38,22	33,32	33,05	32,21	32,21	32,21	32,21	ppm
1,40														26,71	14,15	13,36	13,35	13,35	13,35	13,35	ppm
1,50															6,80	3,42	3,40	3,40	3,40	3,40	ppm
1,67																0,002	0,001	0,001	0,001	0,001	ppm
2,00																	0	0	0	0	ppm
2,50																		0	0	0	ppm
3,00																			0	0	ppm
4,00																				0	ppm

Figure 18: Capabilité: Nombre de défectueux générés en fonction du Cp et du Cpk, tiré de la formation CVO-Europe Initiation aux statistiques utilisées en validation, contrôles et tests, Jean Petit

#### D. Détermination du plan d'action et du plan de remédiation

L'analyse des résultats de la CPV étape 1 permet de sélectionner les paramètres et attributs pour lesquels les analyses de tendance de CPV étape 2 seront nécessaires.

Si les limites de contrôle calculées sont en dehors des spécifications, un plan de remédiation sera mis en place (5).

#### E. Rédaction du rapport de CPV étape 1

Le rapport de réalisation de l'étape 1 de la CPV devra contenir les éléments suivants (5) :

- Un rappel de la présentation et des objectifs de la CPV
- Le périmètre du protocole (produit ou segments procédés)
- Les rôles et responsabilités
- Une brève description du produit et/ou des procédés concernés
- La description des changements effectués entre ce qui est écrit dans le protocole, et ce qui est réalisé durant l'étude
  - Les cartes de contrôles et les capacités de chaque paramètre / attribut suivi, ainsi que leur analyse
  - Une conclusion pour chaque paramètre / attribut suivi, et la fréquence de suivi et de diffusion des résultats dans le rapport périodique de CPV

- Une conclusion sur le maintien de l'état validé, ainsi que le plan d'action permettant de sélectionner ultérieurement les paramètres à suivre lors de l'étape 2 CPV, et le plan de remédiation.

Aujourd'hui, des spécifications et des limites d'alerte sont définies pour les analyses. Les limites d'alerte ne sont pas systématiquement calculées selon les règles statistiques. Suite aux conclusions du rapport de CPV étape 1, une demande de changement industrielle sera gérée par produit, pour remplacer les limites d'alerte des résultats d'analyses, par les limites de contrôles statistiques. Les référentiels et le LIMS seront mis à jour : les déviations ne seront plus ouvertes lorsqu'un résultat est hors limite d'alerte, mais les analyses de tendance périodiques seront formalisées dans les rapports périodiques de CPV. Les investigations des résultats hors tendance seront tracées dans les rapports d'enquêtes analytiques, et dans les rapports de CPV.

*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 actualisé des connaissances du procédé et de ses performances. (1)*

## F. Présentation de la stratégie de maîtrise appliquée pour la CPV, étape 2

Les paramètres et attributs exploités dans la CPV étape 2 sont sélectionnés en fonction des conclusions du plan d'action défini à l'étape 1. La fréquence des revues périodiques de chaque paramètre et attribut est déterminée en fonction des résultats de capacités. Le tableau ci-dessous est présenté **à titre d'exemple** :

Résultats du Cpk	Fréquence de suivi du paramètres / attribut	Fréquence de diffusion du rapport périodique
$Cpk > 2$	Annuelle	Annuelle
$1,33 < Cpk \leq 2$	Trimestrielle	Trimestrielle
$1 < Cpk \leq 1,33$	Bi mensuelle	Mensuelle
$CpK \leq 1$	Hebdomadaire	Mensuelle

Figure 19: Exemple de détermination de la fréquence des revues périodiques et de la diffusion des rapports périodiques de CPV

### 1. Méthodologie de réalisation des analyses de tendance

Un procédé est considéré comme étant sous contrôle statistique, tant que les données se répartissent aléatoirement autour de la moyenne et sont comprises entre les limites de contrôle.

Les tendances sont évaluées comme des changements d'un paramètre, par rapport à un état stable antérieur. Elles correspondent soit à la dérive de ce paramètre au cours du temps, à un changement de moyenne ou un changement de la variabilité de ce paramètre.

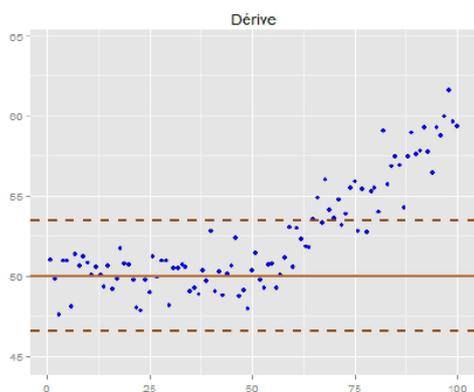


Figure 2a : Procédé avec dérive

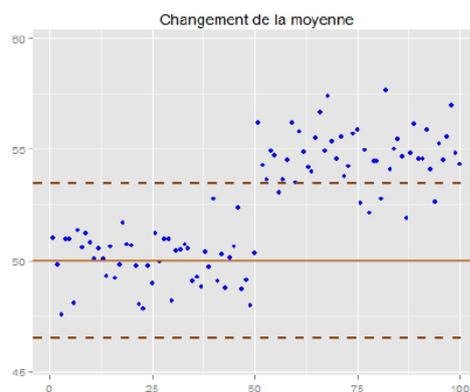


Figure 2b : Procédé avec changement de moyenne de moyenne

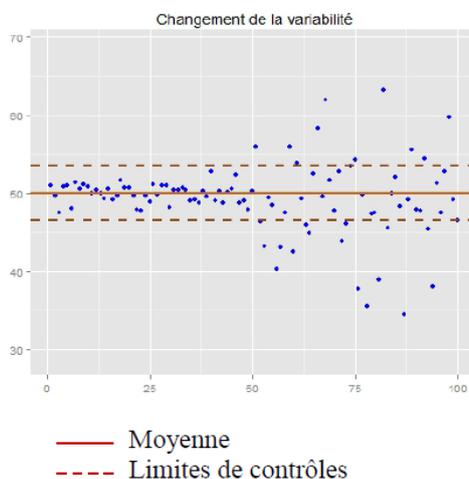


Figure 2c : Procédé avec changement de variabilité

**Figure 20 : Présentation des changements de résultats par rapport à un état stable antérieur, visualisé sur une carte de contrôle**

Habituellement, 3 règles parmi celle proposées par Nelson (10) et Western Electric (33) sont appliquées en CPV. La définition de résultats hors tendance est la suivante :

- Règle n° 1 : 1 valeur en dehors de la zone délimitée par les limites de contrôles
- Règle n° 2 : 9 valeurs consécutives au-dessus ou au-dessous de la moyenne (modification de la moyenne)
- Règle n° 3 : 6 valeurs consécutives dans la même tendance, hausse ou baisse consécutives (dérive)

Les analyses de tendance seront présentées dans les rapports CPV périodiques. Elles sont basées sur les cartes de contrôle présentées dans le premier rapport CPV.

La règle n° 1 permet de détecter une cause spéciale de variation, ou un évènement ponctuel (ex : erreur liée à l'opérateur, à la calibration d'un équipement). La règle n° 2 permet de surveiller un changement de processus (une modification procédé, ou analytique par

exemple) ou un changement de fournisseurs (ex : matière première). La règle n° 3 permet d'étudier les corrélations entre les attributs suivis et les facteurs de variation.

Si un résultat correspond à l'un de ces cas de figure, alors il y a présence de résultat hors tendance (OOT). L'identification de l'un de ces cas doit être investigué au plus rapidement après production du résultat hors tendance. L'objectif est d'identifier la cause racine, pour mettre en place rapidement les mesures correctives et préventives.

Les points hors tendance ne doivent pas remettre en cause la qualité du lot de produit, si celui-ci est conforme. C'est pourquoi les résultats hors tendance ne doivent pas être tracés comme des déviations, mais doivent faire l'objet d'investigations approfondies, menée selon la méthode de 5M. Les conclusions de l'investigation pourront entraîner l'ouverture d'une déviation et / ou d'un CAPA (actions correctives et préventives).

## 2. Revues périodiques pluridisciplinaires

La revue périodique est une réunion pluridisciplinaire (production, assurance qualité, validation des procédés, laboratoires de contrôle, industrialisation), qui consiste en l'analyse des cartes de contrôles, et des capacités Cp et Cpk de tous les paramètres et attributs exploités, par produit et par atelier. Conformément à l'ICH Q9, la fréquence des revues périodiques est déterminée dans le protocole de CPV. Une revue spécifique peut également être demandée ponctuellement, dans le cadre d'une investigation. La fréquence des revues périodiques et de diffusion des rapports sera différente de la fréquence de réalisation des analyses de tendance.

Le but de cette revue périodique est, en particulier :

- d'évaluer la capacité du procédé
- de mettre en évidence une dérive du procédé
- d'identifier les axes prioritaires d'amélioration continue
- de démontrer le maintien de l'état validé

Elles peuvent aboutir, éventuellement, à un nouveau calcul de la moyenne et des limites de contrôles. Celles-ci ne sont cependant pas systématiquement mises à jour. Cette décision n'est prise que lors d'un changement définitif (par ex. changement de standard, modification de procédé...). La notion de définitif implique que la nouvelle situation soit stable et qu'il n'y ait pas de retour possible à la situation précédente sans mise en place d'un autre changement.

## 3. Rédaction du rapport de CPV étape 2

Le rapport de CPV étape 2 devra comprendre les éléments suivants :

- Le périmètre du protocole (produit ou étape transverse, sites concernés, étapes concernées)

- Les responsabilités
- La description des changements effectués entre ce qui est écrit dans le protocole, et ce qui est réalisé durant l'étude
- Les rapports de revues périodiques Les cartes de contrôle et capacités, et leurs analyses
- Une conclusion sur la capacité et la présence ou non d'une dérive pour chaque paramètre suivi
- Les investigations, déviations, et CAPA en lien avec les indicateurs suivis
- Les axes d'amélioration continue identifiés
- Une conclusion pour chaque paramètre / attributs exploités, et la fréquence d'analyse déterminée
- Une conclusion sur le maintien de l'état validé

Les rapports de CPV étape 2 sont parties intégrante des PQR. A l'issue des PQR, une évaluation est faite pour déterminer s'il y a lieu de prendre des mesures correctives ou de procéder à une revalidation. (18)

#### **4. Mise à jour de la stratégie de maîtrise de la CPV**

Le protocole de CPV sera révisé annuellement, pour intégrer les modifications suivantes :

- Si la capacité d'un CQA est significativement modifiée.
- Si un changement industriel impacte la CPV : exemple : un changement de matière première, un changement procédé, ou une modification des spécifications.
- Si des déviations procédé récurrentes nécessitent d'approfondir la connaissance du procédé.
- Si les analyses de tendance et les rapports de CPV mettent en évidence que les paramètres et attributs exploités n'ont pas les impacts attendus sur les CQA.
- Si inversement, l'apparition d'une tendance ou d'une alerte dans les données met en évidence un nouveau paramètre ou attribut qui contribue à la variabilité.
- si un CQA, ou les limites d'un CQA, sont modifiées (exemple : nouvelle indication thérapeutique, modification de RCP, modification de pharmacopée).

La mise à jour de la stratégie de maîtrise CPV (ajout ou suppression de paramètres et/ou attributs) sera tracée dans ce plan de CPV, avec incrémentation des versions.

#### **G. Mise à jour des paramètres à suivre en PQR**

Les paramètres et attributs suivis dans le cadre des revus qualité annuelles (PQR) seront mis à jour pour correspondre à ceux qui sont suivis en CPV étape 2. Les analyses statistiques CPV sont les données d'entrée des PQR.

#### **H. Mise à jour de la procédure de gestion des changements industriels**

L'impact des changements industriels planifiés, d'un point de vue de l'état validé des procédés, est évalué à l'aide d'un questionnaire d'analyse d'impact. L'évaluation du changement prend notamment en considération la criticité de l'étape du procédé, le stade du produit, le périmètre du changement, et la connaissance du procédé (15). Ce questionnaire est modifié pour tracer l'impact sur la CPV. *Tout changement opéré pendant la CPV étape 1 et ayant un potentiel impact sur le procédé conduit à l'arrêt de cette phase. Elle est reconduite à partir du premier lot concerné par le changement.* (7) L'impact des changements industriels sur les analyses de tendance est également signalé.

Les chapitres suivants présentent l'application de la CPV au procédé de fabrication du Fibrinogène Humain (CLOTTAFAC<sup>®</sup>).

## **V. Exemple d'application de la CPV au procédé de fabrication du Fibrinogène Humain**

Plusieurs spécialités correspondent au Fibrinogène humain : CLOTTAFAC<sup>®</sup> et FiBClot<sup>®</sup>. Les deux spécialités sont confondues pour la CPV, car les produits et procédés sont identiques (ils ne diffèrent que par leurs AMM déposées dans des secteurs géographiques différents).

### **I. Description du produit et du procédé**

#### **1. Présentation du Fibrinogène**

Le fibrinogène est un facteur de la coagulation (Facteur I), obtenu par les techniques de fractionnement et de purification plasmatique. C'est un produit lyophilisé reconstitué avant injection au patient. Ce traitement est indiqué en urgence vitale en cas de trouble de la coagulation, ou en traitement de substitution.

Les conclusions des QRM produits présentent les attributs qualité critiques du produit (CQA).

Par respect pour la politique de protection des données, les tableaux de résultats sont présentés à titre d'exemple.

ID	G ou S	CQA
<b>1 – Structure, Fonction et Activité</b>		
1.1	S	Activité fonctionnelle = concentration en principe actif
<b>2 – Caractéristiques physicochimiques et composition</b>		
2.5	G	Quantité de principe actif par flacon = 1,5 g/100 mL
2.6	G	Osmolalité
2.10	S	Chlorure
2.13	S	Citrate
2.14	S	Sodium
<b>3 – Impuretés liées au produit</b>		
3.1	S	Pureté protéique
3.2	S	Produits de dégradation (polymères, agrégats, fragments, hydrolyse de la chaîne A $\alpha$ )
3.3	S	Ratio Taux résiduel de Facteur XIII / Protéines totales
<b>4 – Impuretés liées au procédé</b>		
4.1	G	Substances relargables
4.2	G	Corps étrangers / particules visibles
4.3	S	TnBP
4.5	S	Aluminium
<b>5 – Sécurité biologique</b>		
5.1	G	Stérilité
5.2	G	Apyrogénicité
5.3	G	Sécurité virale
5.4	G	Sécurité prion

Figure 21: Attributs qualité critiques du CLOTTAFAC, tirés du Rapport de gestion du Risque Produit de CLOTTAFAC® : détermination des CQA, document LFB Biomédicaments  
Légende : G = Génériques, S = Spécifiques

## 2. Présentation du procédé

Le logigramme ci-dessous présente les étapes d'obtention du fibrinogène :

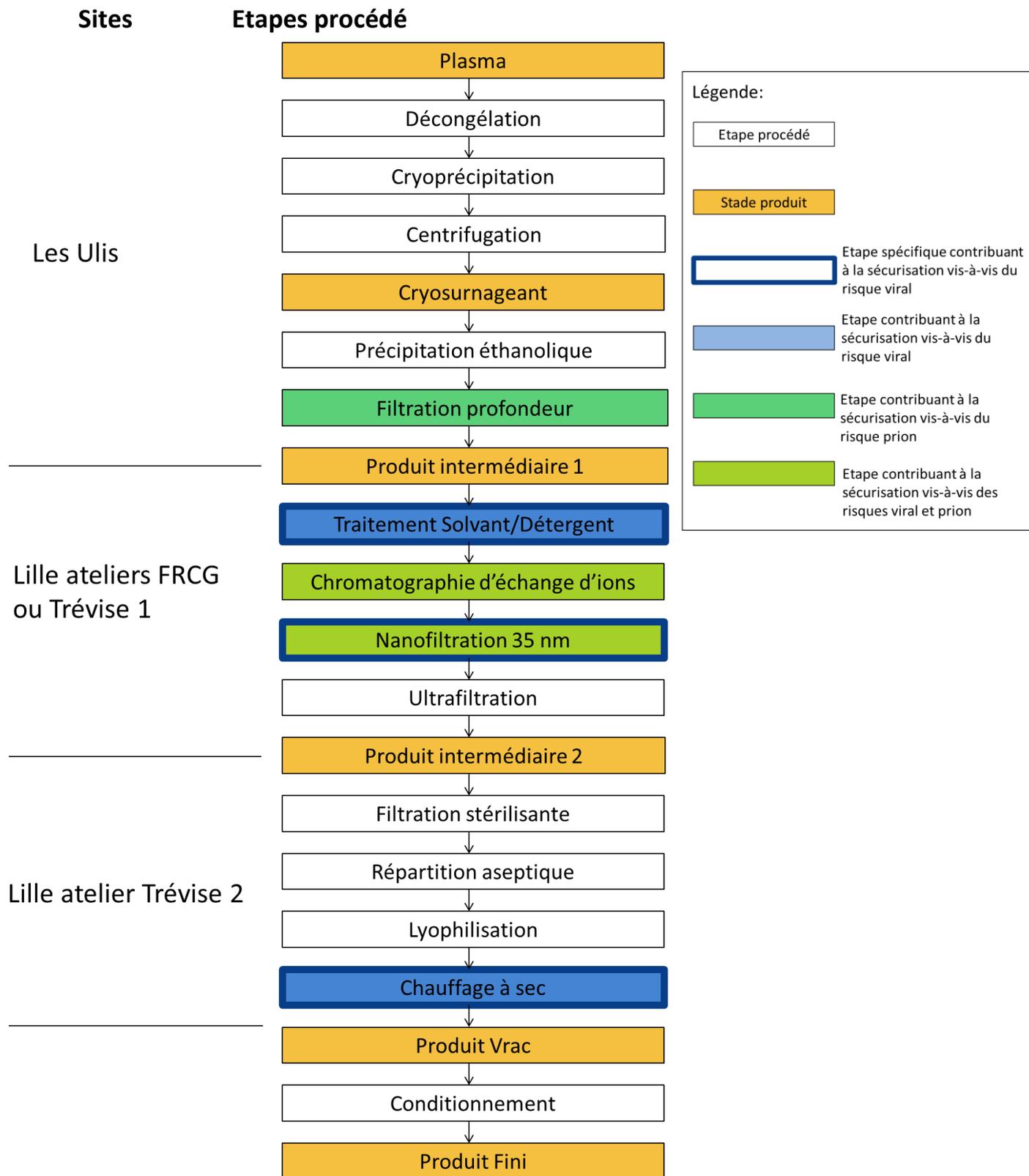


Figure 22: Logigramme présentant les principales étapes du procédé d'obtention du Fibrinogène Humain

### 3. Sélection des paramètres et attributs exploités dans le cadre de la CPV

La CPV du Fibrinogène est basée sur l'analyse de risque produit Fibrinogène, dont le périmètre comprend les étapes allant du fractionnement éthanolique jusqu'au produit fini. Les étapes en amont du fractionnement éthanolique seront traitées dans la CPV transverse « Cryo précipité ». Certains CPP permettant d'expliquer les résultats des CQA sont exploités.

### 4. Sélection des lots exploités

*Le nombre de lots étudiés en étape 1 de la CPV est défini en fonction du nombre de lots fabriqués par spécialité, et des connaissances du produit et du procédé concernés. L'objectif est d'obtenir une base de données statistiquement significative, soit environ 30 lots si possible. Toutes les origines plasmas sont confondues, sauf exception dûment justifiée. (7)*

Pour le fibrinogène, les résultats concernant les lots de l'année 2017 sont collectés. En cas de résultat aberrant, une analyse des changements industriels, ou des changements analytiques impactant le fibrinogène, et une analyse des déviations impactant les lots sélectionnés est réalisée. Les résultats des analyses périodiques sont collectés sur une période plus étendue, pour obtenir minimum 30 résultats.

### 5. Rédaction du protocole de CPV

Le plan du protocole CPV étape 1 Fibrinogène est présenté ci-dessous :

## SOMMAIRE

1. OBJET .....	
2. PERIMETRE .....	
3. STRATEGIE DE VERIFICATION CONTINUE DES PROCÉDES .....	
3.1. STRATEGIE GENERALE .....	
3.2. METHODOLOGIE .....	
3.2.1. PRESENTATION DU FIBRINOGENE HUMAIN .....	
3.2.2. PRESENTATION DU PROCÉDE DE FABRICATION FIBRINOGENE .....	
3.2.3. STRATEGIE DE CONTROLE CPV FIBRINOGENE .....	
3.2.4. METHODOLOGIE .....	
3.3. COLLECTE DES DONNEES .....	
3.4. ANALYSES STATISTIQUES .....	
3.5. DETERMINATION DE LA FREQUENCE DE REALISATION DES ANALYSES DE TENDANCE .....	
3.6. ANALYSES DE TENDANCE .....	
3.7. REVUES PERIODIQUES .....	
3.8. RAPPORTS CPV .....	
3.8.1. PREMIER RAPPORT DE CPV : .....	
3.8.2. RAPPORTS PERIODIQUES DE CPV : .....	
3.9. GESTION DES DONNEES .....	
3.9.1. PREMIER RAPPORT CPV : .....	
3.9.2. RAPPORTS PERIODIQUES DE CPV : .....	
4. PLANNING D'IMPLEMENTATION .....	
4.1. MISE A JOUR DU PLAN DE CPV .....	
4.1.1. MISE A JOUR DE LA FREQUENCE D'ANALYSE DES ATTRIBUTS EXPLOITES : .....	
4.1.2. SUIVI DES CAPA, EN CAS DE RESULTATS HORS TENDANCE : .....	
4.1.3. MODIFICATION DES LIMITES DE CONTROLE : .....	
4.1.4. AJOUT D'UN PARAMETRE OU ATTRIBUT A EXPLOITE DANS LE PLAN DE CPV : .....	
5. RESPONSABILITES .....	
6. DEFINITIONS/ABREVIATIONS .....	
7. REFERENTIELS .....	
7.1. REGLEMENTATION .....	
7.2. STANDARDS LFB .....	
7.3. ANTERIORITE .....	
7.4. DOCUMENTS ASSOCIES .....	
8. ANNEXE(S) .....	

**Figure 23: Plan du protocole de CPV étape 1 du Fibrinogène**

Toutes les données collectées dans le cadre de la CPV Fibrinogène sont présentées dans le tableau récapitulatif de la stratégie de maîtrise, présenté ci-dessous :

Intitulé du CQA	Exploité dans le cadre de la CPV Justification	Intitulé de l'analyse / du CPP	Cible	Limite d'acceptation min	Limite d'acceptation max	Référentiel	Mode opératoire	Donnée brute	Type d'analyses
-----------------	---	--------------------------------	-------	--------------------------	--------------------------	-------------	-----------------	--------------	-----------------

**Figure 24: Extrait du tableau présentant les paramètres et attributs exploités, tiré du protocole CPV étape 1 Fibrinogène**

### 6. Collecte des données

Les données des tableaux de bord sont collectées manuellement. Tous les lots exclus des données de références sont justifiés (ex : une cause spéciale ayant entraîné une déviation est identifiée). Le Fibrinogène est purifié dans deux ateliers différents à Lille.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	
N° Lot Fibri TI	Taux de protéines cryosurnageant FIBTI	Température produit en cuve (°C)	Durée de la précipitation (h)	Température en fin d'addition éthanol	Taux d'Éthanol (%)	Durée entre le début maturation et le début centri (temps d'inactivation virale) (min)	Taux d'éthanol de la solution de lavage Blombach	Température en fin de dispersion	Température de la solution de dissolution	Durée dissolus min

Figure 25: Intitulés d'un tableau de collecte des données tirées d'un tableau de bord présenté à titre d'exemple

Une requête permet de collecter les données brutes enregistrées dans le LIMS, par produit.

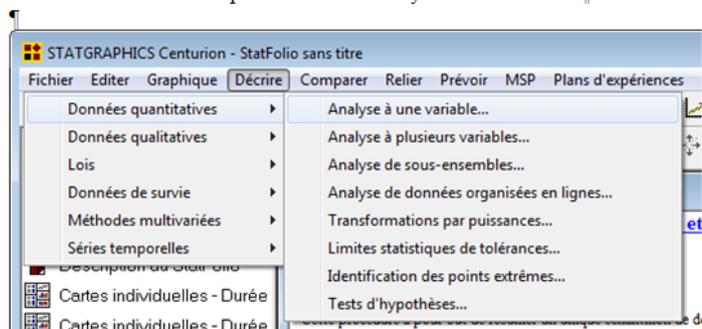
Code article	Description Article	N° Lot	Date	Code Analys	NomAnalyse	Nom résultat	Résultat	Unité
10502	FIBRINOGENE TEMPS I 1,5 g PV FRA LFB	16L13236	#####	FIBRI_POND	Fibrinogène	Fibrinogène	15,13	g/L
10533	FIBRINOGENE TEMPS I 1,5 g PV LI	16L13244	#####	FIBRI_POND	Fibrinogène	Fibrinogène	15,06	g/L
10502	FIBRINOGENE TEMPS I 1,5 g PV FRA LFB	16L13536	#####	FIBRI_POND	Fibrinogène	Fibrinogène	15	g/L
10552	FIBRINOGENE TEMPS I 1,5 g PV CRA LFB	16L13541	#####	FIBRI_POND	Fibrinogène	Fibrinogène	15,13	g/L
10533	FIBRINOGENE TEMPS I 1,5 g PV LI	16L13547	#####	FIBRI_POND	Fibrinogène	Fibrinogène	15,13	g/L

Figure 26: Requête de données brutes tirées du LIMS présentée à titre d'exemple

## 7. Vérification de la normalité de la distribution des paramètres et attributs

Les tests de normalité sont réalisés pour chaque paramètre et attributs, qui sont des variables continues, et qui ont des limites supérieures et inférieures. Le test statistique appliqué est le test de Shapiro Wilk.

2. → Décrire -> Données quantitatives -> Analyse à une variable



3. → Sélectionner les données, et cliquer sur la flèche «Données», puis OK

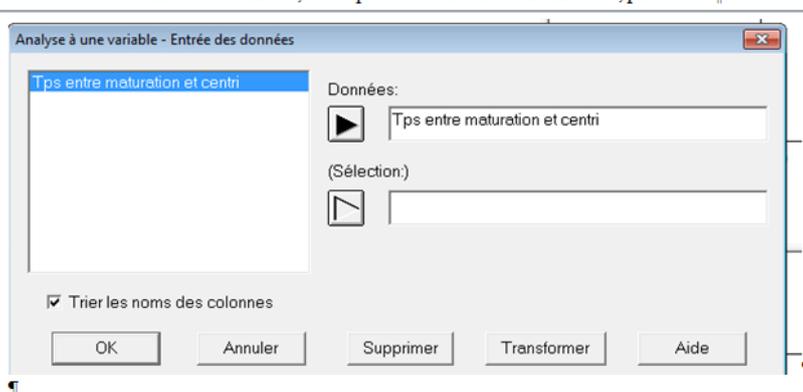


Figure 27: Extrait du mode opératoire d'utilisation Statgraphics

#### Tests for Normality for Taux de prot éluat chromato DEAE

Test	Statistic	P-Value
Shapiro-Wilk W	0,959816	0,000584042

#### The StatAdvisor

This pane shows the results of several tests run to determine whether Taux de prot éluat chromato DEAE can be adequately modeled by a normal distribution. The Shapiro-Wilk test is based upon comparing the quantiles of the fitted normal distribution to the quantiles of the data.

Since the smallest P-value amongst the tests performed is less than 0,05, we can reject the idea that Taux de prot éluat chromato DEAE comes from a normal distribution with 95% confidence.

Figure 28: Exemple de test de normalité réalisé sur Statgraphics

Ces tests ne sont pas réalisés pour les résultats qui ne peuvent pas suivre de distribution normale : Exemple : un pH ajusté car c'est une valeur fixe. En cas de population non normale, une transformation est appliquée, ou les tests statistiques non paramétriques sont appliqués.

## 8. Construction des cartes de contrôle

Si la distribution de la population est normale, les valeurs cibles et les limites de contrôles des paramètres et attributs exploités dans le cadre de la CPV sont calculées selon les formules des cartes de contrôle individuelles.

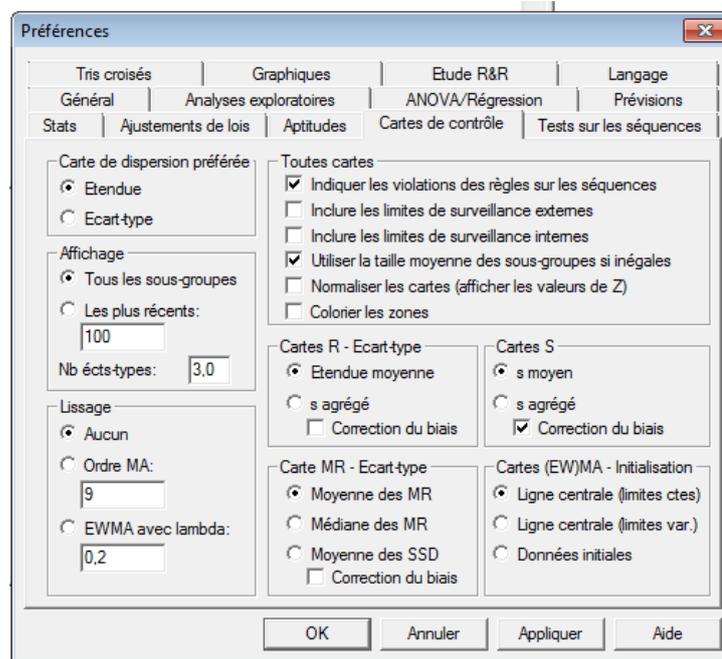
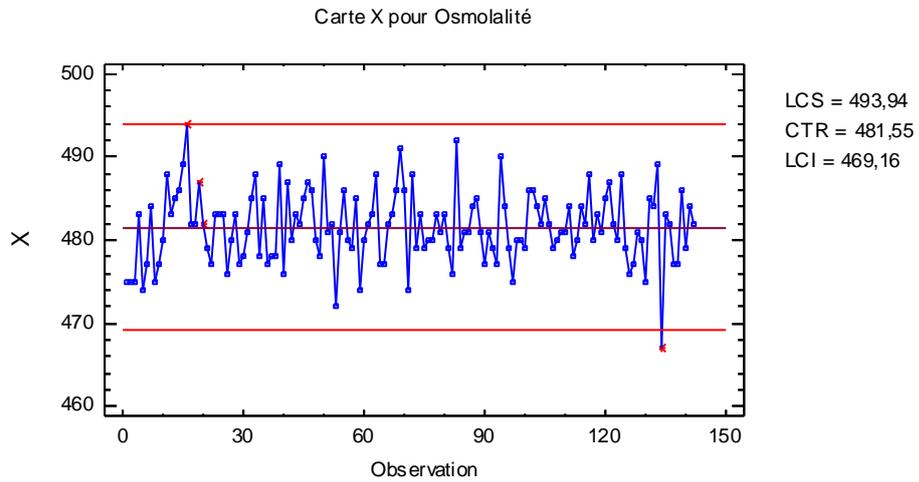


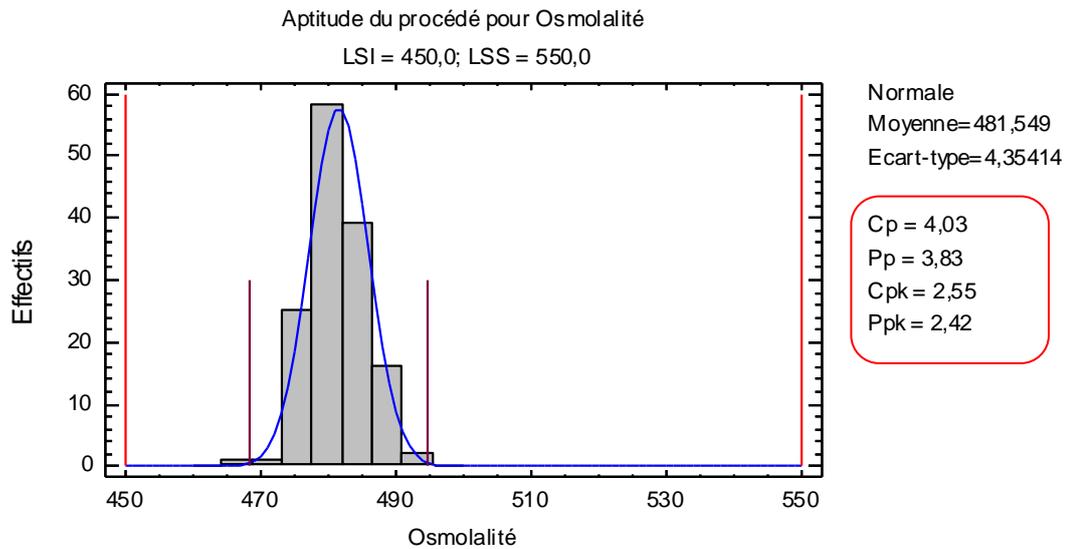
Figure 29: Extrait des paramètres Statgraphics pour la construction des cartes de contrôle, CPV étape 1



**Figure 30: Exemple de cartes de contrôle individuelles de suivi de l'osmolalité ( mosmol / kg) (LCS = Limite de contrôle supérieure, CTR = valeur cible, LCI = limite de contrôle inférieure).**

### 9. Calculs des capacités

Les capacités sont calculées à l'aide du logiciel d'analyses statistiques.



**Figure 31: Exemple de calcul de capacités à l'aide du logiciel d'analyses statistiques**

Analyses	A (g/L)	B (%)	C (mg/L)
<b>Critères d'acceptation</b>	<b>1 - 9</b>	<b>50-55</b>	<b>7 - 10</b>
Distribution normale vérifiée par les tests statistiques ?	Oui	Oui	Oui
Cpk calculée en considérant une distribution Normale	5,30	3,90	1,98
Ppk calculé en considérant une distribution Normale	2,90	2,56	1,71
Conclusions, basées sur une distribution normale des résultats	Maîtrisé car Cpk> 1,33 et Ppk> 1,33	Maîtrisé car Cpk> 1,33 et Ppk> 1,33	Maîtrisé car Cpk> 1,33 et Ppk> 1,33
Fréquence de suivi du paramètre / attribut	Annuelle car CpK > 2	Annuelle car CpK > 2	Trimestrielle car 1,33<CpK<2
Fréquence de diffusion du rapport périodique	Annuelle car CpK > 2	Annuelle car CpK > 2	Trimestrielle car 1,33<CpK<2

**Figure 32: Illustration d'un tableau récapitulatif des résultats des capacités : tableau présenté à titre d'exemple**

La fréquence d'analyse du paramètre ou attribut est déterminé en fonction des résultats de capacité. La stratégie de maîtrise de la CPV étape 2 est définie à partir des résultats obtenus dans les tableaux comme présenté ci-dessus. Elle sera amenée à évoluer tout au long de la vie du produit. La mise à jour de la stratégie de maîtrise CPV (ajout ou suppression de paramètres et/ou attributs) sera tracée dans ce plan de CPV, avec incrémentation des versions.

## **VI. Perspectives et conclusions**

L'accumulation des données sur les produits fabriqués depuis des années permet d'ores et déjà d'avoir un état des lieux solide de la maîtrise du processus. Le processus de CPV s'intègre dans la démarche d'amélioration continue de la qualité. Il permet documenter l'état validé des procédés de fabrication des produits tout au long de leur cycle de vie, de formaliser et de rationaliser l'application des analyses statistiques aux produits et aux procédés, dans le cadre de l'application des recommandations BPF et ICH. L'objectif sera de présenter la maîtrise des processus, et la démarche qualité d'anticipation des dérives et d'amélioration continue aux autorités. Il faut toutefois souligner que la mise en œuvre des analyses statistiques sur les produits à faible fréquence de production peut être complexe.

A terme, l'adhésion des acteurs de la CPV aux méthodes statistiques, et aux actions d'amélioration continue sera un point clé de la réussite de la CPV. Les analyses de tendance seront basées sur un retour d'informations rapide, permettant une investigation au plus proche de la génération du résultat hors tendance. La CPV est considérée comme un outil d'amélioration continue sur le long terme. L'évaluation de l'efficacité de la CPV devra prendre en compte les indicateurs de maîtrise du processus, mais également l'amélioration de la production, de la productivité, et de la mise sur le marché des spécialités.

## VII. Bibliographie

1. *Bonnes Pratiques de Fabrication, Annexe 15 Qualification et Validation*. 2016.
2. FDA Guidance for Industry Industry, Process Validation : General Principles and Practices. Janvier 2011.
3. EMA Guideline on process validation for finished products - Information and data to be provided in regulatory submissions. Novembre 2016.
4. *FDA, Pharmaceutical GMP's for the 21 Century—A Risk Based Approach*. Février 2003.
5. Procédure LFB Bimédicament : Vérification continue des procédés : étape 1 V 1.0.
6. Bonne Pratiques de fabrication, Chapitre 2: Personnel. 2016.
7. Bonnes pratiques de fabrication, Chapitre 4: Documentation. 2016.
8. Bonnes Pratiques de Fabrication, Chapitre 5: Production. 2016.
9. *Bonnes pratiques de fabrication*. 2016.
10. *Grace McNally, FDA/CDER, State of control over the lifecycle and process validation (New and legacy products)*. 2011, ICH Q 10 Conférence : s.n.
11. *BPOG, Continued process verification, an industry position paper with exemple plan*. 2014.
12. ICH Q 11 " Development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological / biological entities)". Mai 2012.
13. Draft ICH Q12 "Technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management". Novembre 2017 : s.n.
14. Draft Guidance for Industry: Chemistry, Manufacturing, and controls changes to an approved application: Certain Biological products . Décembre 2017 .
15. *FDA 2011 Process Validation Guidance: Process Validation Revisited, Paula Katz and Cliff Campbell*. 2012.
16. EMA Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions. 2016.
17. *IVT Network - Continued Process Verification*. 2015, Soto.
18. *Biopharmaceutical manufacturing process validation and quality risk management, Pharmaceutical engineering, Castillo et al*. Juin 2016.
19. *Bonne Pratiques de Fabrication, Chapitre 1: Système Qualité Pharmaceutique*. 2016.
20. *BPOG, Continued process verification of legacy products in the biopharmaceutical industry*. 2017.
21. *ICH Q10 Pharmaceutical Quality System*. Juin 2008.
22. ICH Q8(R2) Pharmaceutical Development. Août 2009.
23. *Industry case study:continued process verification (CPV) for a biotech product*. Présentation BPOG, au meeting IFPAC, 2014.
24. *Topic2 - Stage 3 : Process validation : Applying continued process verification, expectations to new and existing products*.
25. **FDA**. Data integrity and compliance with CGMP, Guidance for industry. Avril 2016.

26. **Montgomery.** Introduction to Statistical quality control. s.l. : Wiley, 2009. Vol. 6 ème édition.
27. **ATSM.** Norme E 2587. *Standard practice for use of control charts in statistical process control.* Janvier 2016.
28. **ISO.** ISO 7870 - Control charts. 2014.
29. *Rationalisation de stratégie - CPV, Présentation de la société AKTEHOM.* 2014.
30. **PDA.** PDA Technical Report n° 59 Utilisation des méthodes statistiques en production. 2012.
31. *Industrial Quality Control ceases publication, replaced by Quality Progress and the Journal of Quality.* **Nelson.** 1969.
32. **Electric, Western.** *Statistical quality control handbook: Second edition.* 1982.
33. ICH Q7 "Good manufacturing practice guide for active pharmaceutical ingredients" . Novembre 2000.
34. ICH Q5E " Comparability of Biotechnological/Biological products subject to changes in their manufacturing process". Novembre 2004.
35. ICH Q9 " Quality Risk Management ". Novembre 2005.
36. *Implementing EMA et FDA process validation guidance, Agalloco.* 2015.
37. **STATGRAPHICS® Centurion XVI, Manuel de l'utilisateur.** s.l. : Statpoint Technologies, Inc, 2009.
38. **HAS.** *Maîtrise statistique des processus en santé, Comprendre et Expérimenter.* 2004.

## VIII. Figures

Figure 1: Schéma présentant la validation des procédés. ....	15
Figure 2: Exemple de spécifications analytiques et conditions cours de production: Extrait du document LFB Biomédicaments, 05184 .....	19
Figure 3: Profil qualité attendu du produit A-Mab présenté dans le CONTINUED PROCESS VERIFICATION: AN INDUSTRY POSITION PAPER WITH EXAMPLE PLAN, rédigé par l'association d'industriels BPOG, 2014.....	20
Figure 4: Schématisation des analyses de risques produits et procédés, et de la stratégie de maîtrise CPV .....	21
Figure 5: Processus de progression de la connaissance du procédé, tiré du document FDA 2011 Process Validation Guidance: Process Validation Revisited, Paula Katz and Cliff Campbell, 2012 (14) .....	23
Figure 6: Processus de développement d'un produit conformément à l'ICH Q8, 9, 10, 11, FDA guideline de janvier 2011, et EMA guideline de novembre 2016.....	24
Figure 7: Organigramme du groupe LFB, source : <a href="http://www.groupe-lfb.com/le-groupe/gouvernance/organigramme-du-groupe/">http://www.groupe-lfb.com/le-groupe/gouvernance/organigramme-du-groupe/</a> .....	27
Figure 8: Extrait d'un tableau d'analyse de risque procédé, document LFB Biomédicaments	28
Figure 9: Logigramme présentant la vérification continue des procédés : étape 1, Procédure Vérification continue des procédés : étape 1, LFB Biomédicaments V 1.0. ....	31
Figure 10: Logigramme présentant la vérification continue des procédés: étape 2 .....	32
Figure 11: Logigramme du processus CPV après simplification du flux.....	33
Figure 12: Extrait du tableau de bord fibrinogène à une étape de chromatographie .....	34
Figure 13: Extrait des données collectées pour l'étape de nanofiltration.....	35
Figure 14 : Schématisation de la collecte des données .....	36
Figure 15: Exemple de la construction d'une carte de contrôle individuelle (Carte X) .....	37
Figure 16: Signification du Cp.....	40
Figure 17: Schéma présentant les capacités Cp et Cpk .....	40
Figure 18: Capacité: Nombre de défectueux générés en fonction du Cp et du Cpk, tiré de la formation CVO-Europe Initiation aux statistiques utilisées en validation, contrôles et tests, Jean Petit .....	41
Figure 19: Exemple de détermination de la fréquence des revues périodiques et de la diffusion des rapports périodiques de CPV.....	42
Figure 20 : Présentation des changements de résultats par rapport à un état stable antérieur, visualisé sur une carte de contrôle .....	43
Figure 21: Attributs qualité critiques du CLOTTAFAC, tirés du Rapport de gestion du Risque Produit de CLOTTAFAC® : détermination des CQA, document LFB Biomédicaments...	47
Figure 22: Logigramme présentant les principales étapes du procédé d'obtention du Fibrinogène Humain.....	48
Figure 23: Plan du protocole de CPV étape 1 du Fibrinogène .....	50
Figure 24: Extrait du tableau présentant les paramètres et attributs exploités, tiré du protocole CPV étape 1 Fibrinogène .....	50

Figure 25: Intitulés d'un tableau de collecte des données tirées d'un tableau de bord présenté à titre d'exemple.....	51
Figure 26: Requête de données brutes tirées du LIMS présentée à titre d'exemple .....	51
Figure 27: Extrait du mode opératoire d'utilisation Statgraphics.....	51
Figure 28: Exemple de test de normalité réalisé sur Statgraphics.....	52
Figure 29: Extrait des paramétrages Statgraphics pour la construction des cartes de contrôle, CPV étape 1 .....	52
Figure 30: Exemple de cartes de contrôle individuelles de suivi de l'osmolalité ( mosmol / kg) (LCS = Limite de contrôle supérieure, CTR = valeur cible, LCI = limite de contrôle inférieure).....	53
Figure 31: Exemple de calcul de capacités à l'aide du logiciel d'analyses statistiques .....	53
Figure 32: Illustration d'un tableau récapitulatif des résultats des capacités : tableau présenté à titre d'exemple.....	54

## IX. Annexes

### Annexe 1: le cycle de vie du médicament selon le BPOG et l'ICH

Figure 10.1: Continued review as part of the product lifecycle.



La révision continue est partie intégrante du cycle de vie du médicament.

Source: BPOG Continued Process Verification : An Industry position Paper With Example Plan, p.54.

<b>Aspect</b>	<b>Minimal Approaches</b>	<b>Enhanced, Quality by Design Approaches</b>
<b>Overall Pharmaceutical Development</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mainly empirical</li> <li>• Developmental research often conducted one variable at a time</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Systematic, relating mechanistic understanding of material attributes and process parameters to drug product CQAs</li> <li>• Multivariate experiments to understand product and process</li> <li>• Establishment of design space</li> <li>• PAT tools utilised</li> </ul>
<b>Manufacturing Process</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fixed</li> <li>• Validation primarily based on initial full-scale batches</li> <li>• Focus on optimisation and reproducibility</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adjustable within design space</li> <li>• Lifecycle approach to validation and, ideally, continuous process verification</li> <li>• Focus on control strategy and robustness</li> <li>• Use of statistical process control methods</li> </ul>
<b>Process Controls</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In-process tests primarily for go/no go decisions</li> <li>• Off-line analysis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PAT tools utilised with appropriate feed forward and feedback controls</li> <li>• Process operations tracked and trended to support continual improvement efforts post-approval</li> </ul>
<b>Product Specifications</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primary means of control</li> <li>• Based on batch data available at time of registration</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Part of the overall quality control strategy</li> <li>• Based on desired product performance with relevant supportive data</li> </ul>
<b>Control Strategy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Drug product quality controlled primarily by intermediates (in-process materials) and end product testing</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Drug product quality ensured by risk-based control strategy for well understood product and process</li> <li>• Quality controls shifted upstream, with the possibility of real-time release testing or reduced end-product testing</li> </ul>
<b>Lifecycle Management</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reactive (i.e., problem solving and corrective action)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preventive action</li> <li>• Continual improvement facilitated</li> </ul>

Gestion du risque basée sur des connaissances scientifiques solides, tirée de l'ICHQ8(R2) PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT.



### Annexe 3 : Exemple des données d'entrée des CPV

CPV produits				
DCI	Nom du principal produit commercial	Produit de départ	Produit final	Liste des lots
IG HUMAINE NORMALE LIQUIDE	CLAIRYG	PATE TI+II+III	PF	MPVP/PV/PVM/PF
IG HUMAINE NORMALE LIQUIDE	IQYMUNE	PATE TI+II+III	PF	MPVP/PV/PVM/PF
IG HUMAINE NORMALE IV	TEGELINE	PATE T II	PF	MPVP/PV/PVM/PF
IG HUMAINE HEPATITE B IV	IVHEBEX	PATE T II	PF	PI/MPVP/PV/PVM/PF
IG HUMAINE HEPATITE B IM	IG HUMAINE HEPATITE B IM	PATE T II	PF	PI/MPVP/PV/PVM/PF
IG HUMAINE TETANIQUE	GAMMATETANOS	PATE T II	PF	PI/MPVP/PV/PVM/PF
FACTEUR VIII DE COAGULATION HUMAIN	FACTANE	CRYO PRECIPITÉ	PF	MPVP/PV/PVM/PF
FACTEUR WILLEBRAND HUMAIN / ALBUMINE NANOFILTREE	WILFACTIN	ELUAT XTO DEAE	PF	PI/MPVP/PV/PVM/PF
FIBRINOGENE HUMAIN	CLOTTAFAC - FIBCLOT	CRYOSURNAGEANT	PF	PI1/PI2/MPVP/PV/PVM/PF
ALPHA-1 ANTITRYPSINE HUMAINE	ALFALASTIN	SURNAGEANT T I+II+III	PF	SNGT/PI/MPVP/PV/PVM/PF
ALBUMINE HUMAINE	VIALEBEX	SURNAGEANT TI+II+III	PF	PI/ALB XTO/MPVP/PV/PVM/PF
ANTITHROMBINE HUMAINE	ACLOTINE	RECEPTION CRYOSURNAGEANT ELUAT XTO HSFF	PF	SNGT HSFF/PI/MPVP/PV/PVM/PF
FACTEUR IX DE COAGULATION HUMAIN	BETAFACT	RECEPTION CRYOSURNAGEANT ETAPES DEAE	PF	SNGT DEAE/PI1/PI2/MPVP/PV/PVM /PF
PROTEINE C HUMAINE	PROTEXEL	ELUAT XTO DEAE	PF	PI/MPVP/PV/PVM/PF
FACTEUR XI DE COAGULATION HUMAIN	HEMOLEVEN	ADSOPTION FILTRE PROFONDEUR	PF	SNGT/PI1/MPVP/PV/PVM/PF
COMPLEXE PROTHROMBIQUE HUMAIN (PPSB)	KANOKAD	CRYOSURNAGEANT	PF	PI/PF

CPV transverse			
Produit de départ	Produit final	Liste des lots	Produits concernés
CRYO SURNAGEANT	PATE TI+II+III	PATE TI+II+III	IG HUMAINE NORMALE LIQUIDE IG HUMAINE NORMALE IV IG HUMAINE DE L'HEPATITE B IV IG HUMAINE DE L'HEPATITE B IM IG HUMAINE TETANIQUE
PATE TI+II+III	PATE TII	PATE TII	IG HUMAINE NORMALE IV IG HUMAINE DE L'HEPATITE B IV IG HUMAINE DE L'HEPATITE B IM IG HUMAINE TETANIQUE
PATE T I+II	PATE T I + II	PATE TI + TII	IG HUMAINE NORMALE IV ALBUMINE HUMAINE
PLASMA	CRYOPRECIPITE ET CRYOSURNAGEANT	CRYOPRECIPITE PMH	TOUS LES PRODUITS LFB BM

Annexe 4: Exemple de stratégie de maîtrise appliquée à un produit biotechnologique, présentée dans l'ICH Q11 "Development and Manufacture of Drug Substances, mai 2012.

<b>Drug Substance CQA</b>	<b>Control Strategy for Drug Substance CQA</b>	<b>Section(s) in CTD where Detailed Information is Located</b>
Contaminants in biologically sourced materials  (Viral Safety)	Summaries of viral safety information for biologically-sourced materials	3.2.S.2.3
	Detailed information including for materials of biological origin, testing at appropriate stages of production and viral clearance studies	3.2.A.2
Residual Host Cell Proteins	Design space for an individual unit operation (e.g., see Example 3)	3.2.S.2.2
	Target range for consistent removal assured by validation	3.2.S.2.5
	Analytical procedures and their validation	3.2.S.4.2 and 3.2.S.4.3
Specific Glycoforms	Controls implicit in the design of the manufacturing process including a summary of process control steps (e.g., cell culture conditions, downstream purification, holding conditions etc.)	3.2.S.2.2
	Characterisation to justify classification as CQA (cross reference to nonclinical/clinical sections if relevant)	3.2.S.3.1
	Control of Critical Steps, Testing program and specifications	3.2.S.2.4 and/or 3.2.S.4.1
	Justification of specification	3.2.S.4.5
	Stability	3.2.S.7

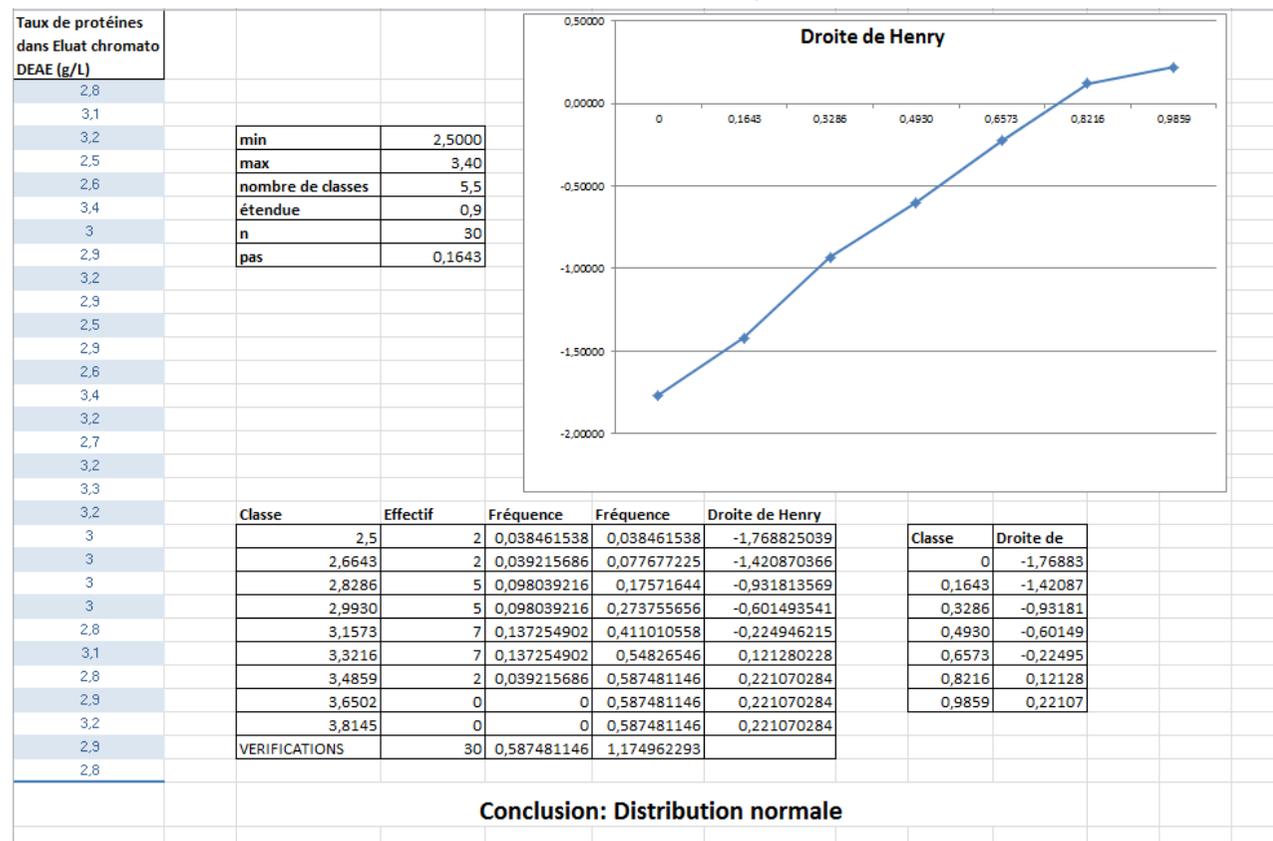
## Annexe 5: Exemples de tests de normalité et d'une transformation de données non normales

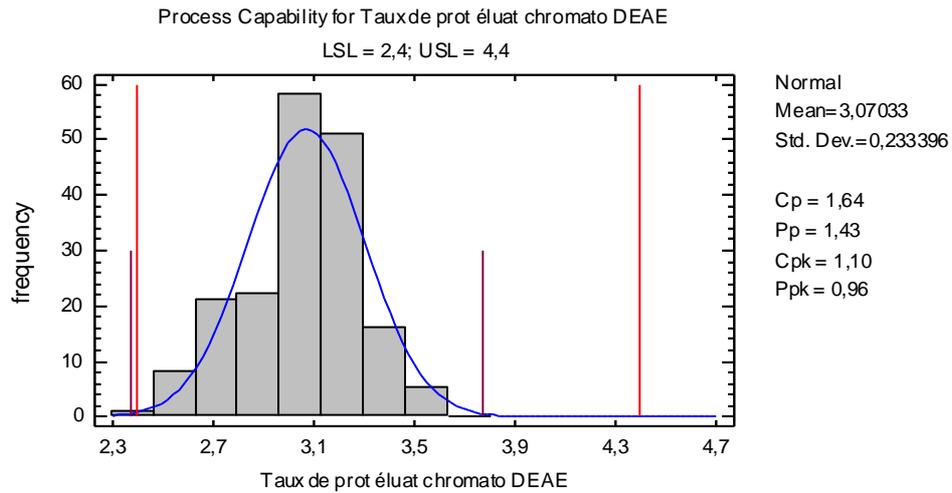
### Vérification de la normalité de la distribution du taux de protéines dans l'éluat de la chromatographie DEAE :

Données brutes :

N° de lots	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Taux de prot éluat chromatographique DEAE (g/L)	2,8	3,1	3,2	2,5	2,6	3,4	3	2,9	3,2	2,9	2,5	2,9	2,6	3,4	3,2	2,7	3,2	3,3	3,2	3	3	3	3	2,8	3,1	2,8	2,9	3,2	2,9	2,8

Vérification manuelle en construisant une droite de Henry sur Excel :





#### Tests for Normality for Taux de prot éluat chroattributo DEAE

Test	Statistic	P-Value
Shapiro-Wilk W	0,959816	0,000584042

#### The StatAdvisor

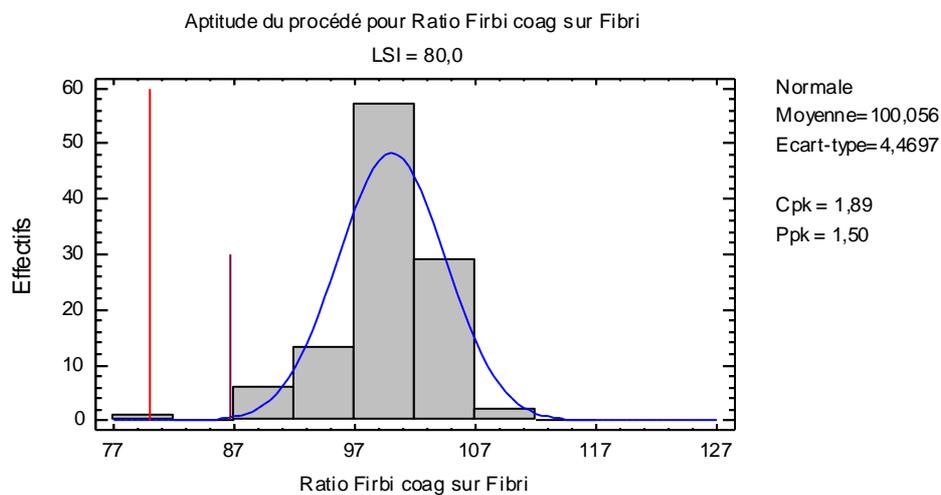
This pane shows the results of several tests run to determine whether Taux de prot éluat chroattributo DEAE can be adequately modeled by a normal distribution. The Shapiro-Wilk test is based upon comparing the quantiles of the fitted normal distribution to the quantiles of the data.

Since the smallest P-value amongst the tests performed is less than 0,05, we can reject the idea that Taux de prot éluat chroattributo DEAE comes from a normal distribution with 95% confidence.

## Transformation de données non normales :

Variable des données: Ratio Fibrinogène coagulable / Fibrinogène

Résultats sans transformation :

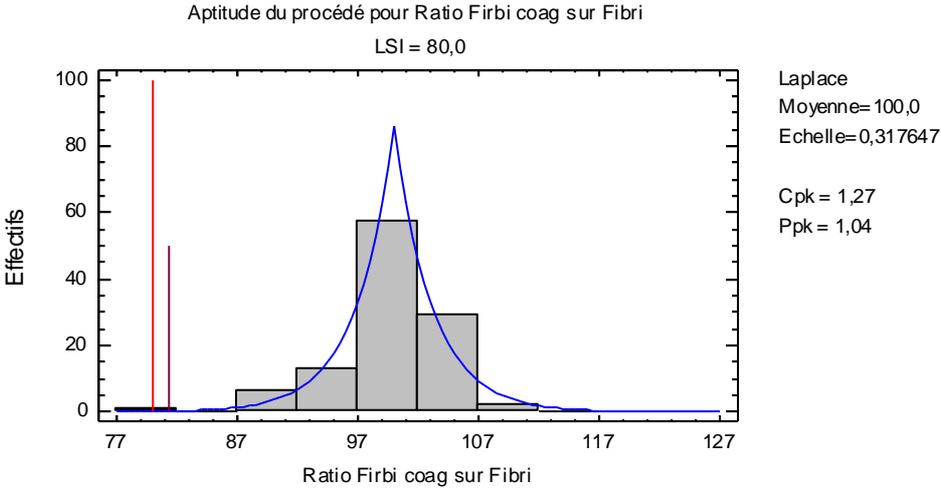


Le test de comparaison des lois alternatives permet de détecter la transformation la plus adaptée à la population étudiée :  
La loi la plus proche de la distribution de la population est la loi de Laplace.

### Comparaison des lois alternatives

Loi	Nb. paramètres estimés	Log-vraisemblance	KS D
Laplace	2	-306,716	0,12037
Logistique	2	-308,192	0,0883991
Log-logistique	2	-309,674	0,0925371
Weibull	2	-311,299	0,113756
Plus petite valeur extrême	2	-312,691	0,115735
Normale	2	-314,456	0,138134
Gamma	2	-316,546	0,145104
Log-normale	2	-317,71	0,149175
Plus grande valeur extrême	2	-347,223	0,205862
Exponentielle	1	-605,418	0,578754
Pareto	1	-770,231	0,612838

Résultats après ajustement selon la loi Laplace



# Décision d'autorisation de soutenance



Faculté de Pharmacie  
de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 80 - 59006 LILLE CEDEX  
☎ 03.20.96.40.40 - Télécopie 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr/>

FACULTE DE PHARMACIE  
Service COURRIER

Reçu  
le 20 AOUT 2018



Université  
de Lille

## DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : SCHUHLER ESTELLE INE : 215 130 91

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 14 | 09 | 2018 à 15.h00. Amphithéâtre ou salle : CURA

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : ALBOURCHAYX

Prénom : Philippe

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :  
.....  
.....

Date : 16/08/2018

Signature:

Avis du Président de Jury

Nom : ODO

Prénom : PASCAL

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :  
.....  
.....

Date : 21/08/2018

Signature:

Décision de Monsieur le Doyen

Favorable

Défavorable



NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE

**MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES**

**(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)**

Année Universitaire 2018/2019

**Nom :** SCHUHLER

**Prénom :** Estelle

**Titre du mémoire / thèse : Mise en place de la vérification continue des procédés, conformément à l'annexe 15 des GMP européennes**

**Mots-clés :** validation des procédés, vérification continue des procédés, analyses de tendances, paramètres procédés critiques, attributs qualité critiques, cycle de vie produit

---

**Résumé :**

Le laboratoire LFB Biomédicaments implémente la vérification continue des procédés conformément aux GMP. La vérification continue des procédés est une application de la maîtrise statistique des processus. Dans le cadre de la politique d'amélioration continue de la qualité de l'entreprise, celle-ci permet d'anticiper les dérives en cours de production, et de mettre en place les actions préventives efficaces. Cet outil permettra également d'approfondir les connaissances des produits et des procédés de fabrication des médicaments issus du fractionnement plasmatique.

L'objet de ce projet est la définir le processus de vérification continue des procédés, conformément à l'annexe 15 des BPF- Qualification et Validation, de rédiger les procédures correspondantes, et de les appliquer. Un exemple d'application au procédé de fabrication du Fibrinogène Humain (CLOTTAFAC<sup>®</sup>) est présenté.

---

**Membres du jury :**

**Président :**

M. le Professeur Pascal ODOU  
Professeur des universités – Praticien Hospitalier  
Université Lille 2 – CHRU de Lille

**Directeur de mémoire :** Monsieur le Docteur Philippe APPOURCHAUX,  
Responsable Validation des procédés,  
LFB Biomédicaments

**Assesseur(s) :**

Mme le Docteur Sophie LIABEU  
Maitre de conférences – Praticien Hospitalier  
Université Jules le verne – CHU Amiens

Monsieur le Docteur Maximilien LEFEBVRE,  
Pharmacien assistant hospitalier,  
Hôpital Saint-Quentin