

Université de Lille

Année Universitaire 2024/2025

Faculté de Pharmacie de Lille

THESE
POUR LE DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 20 décembre 2024

Par Monsieur Julien LEROY

**Implémentation de la vérification continue des procédés de fabrication
pour des médicaments injectables.**

Membres du jury :

Président : Madame Susanne FLORIN-MUSCHERT, Docteur en pharmacie, Maître de Conférence des Universités, Laboratoire de Pharmacotechnie industrielle à l'UFR3S, Pharmacie, Université de Lille.

Directeur, conseiller de thèse : Madame Mounira HAMOUDI, Docteur en Pharmacie, Maître de Conférence des Universités en Pharmacotechnie industrielle à l'UFR3S Pharmacie, Université de Lille.

Assesseur(s) : Monsieur Jean-Baptiste FRIESNER, Docteur en Pharmacie, Pharmacien Assurance Qualité Opérationnelle chez AstraZeneca – Dunkerque.

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Etienne PEYRAT
Vice-présidente Formation	Christel BEAUCOURT
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens	Kathleen O'CONNOR
Vice-président Ressources humaines	Jérôme FONCEL
Directrice Générale des Services	Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen	Guillaume PENEL
Vice-Doyen Recherche	Éric BOULANGER
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Damien CUNY
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoires-Partenariats	Thomas MORGENROTH

Vice-Doyenne Vie de Campus

Claire PINÇON

Vice-Doyen International et Communication

Vincent SOBANSKI

Vice-Doyen étudiant

Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen

Pascal ODOU

Premier Assesseur et Assesseur en charge des études

Benjamin BERTIN

Assesseur aux Ressources et Personnels

Stéphanie DELBAERE

Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement

Anne GARAT

Assesseur à la Vie de la Faculté

Emmanuelle LIPKA

Responsable des Services

Cyrille PORTA

Représentant étudiant

Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27

M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81

Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86

Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI	Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85

Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière



Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

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

Remerciements

A Madame Susanne FLORIN-MUSCHERT,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ma thèse. Je vous témoigne toute ma reconnaissance pour le temps que vous avez consacré à juger ma thèse.

A Madame Mounira HAMOUDI,

Je tiens à vous exprimer toute ma gratitude pour m'avoir encadré dans la rédaction de ma thèse. Je vous remercie sincèrement pour votre disponibilité, vos précieux conseils et votre investissement tout au long de l'écriture de ma thèse. Je suis également reconnaissant pour les enseignements riches dont vous m'avez transmis durant mes années d'études à la faculté de Pharmacie.

A Monsieur Jean-Baptiste FRIESNER,

Je tiens à te remercier d'avoir accepté d'être dans le jury de ma thèse. Je te témoigne ici toute ma fierté de te compter parmi mes amis. Tu restes l'une de mes plus belles rencontres lors de ses années d'études. Merci pour ces moments partagés ensemble qui resteront gravés.

A mes parents,

Un immense merci pour votre soutien et votre encouragement pendant ces années d'études. L'homme que je suis devenu aujourd'hui, c'est en grande partie grâce à vous. J'espère vous avoir rendu fiers.

A mes deux frères,

Un immense merci, je sais que je pourrai toujours compter sur vous en cas de besoin.

A Charlotte,

Merci pour ton soutien, ton amour et les moments partagés ensemble. Je suis très fier que tu fasses partie de ma vie.

A Adrien,

Tu fais partie de mes plus belles rencontres et je suis vraiment chanceux de t'avoir comme ami.

A mes amis de la fac, Alexandre, Alexis, Amandine, Corentin, Céleste, David, Henri, Hugo, Joshua, Lucile, Ludovic, Océane, Thomas,

Merci pour tous ces moments passés, ils sont toujours inoubliables et remplis de rires. Vous êtes des amis précieux.

A Adrien, Andrea, Gaëtan, Louis et Sarah,

Merci pour cette année mémorable partagée ensemble.

A Sophie,

Très content d'avoir fait ta connaissance durant mon année d'apprentissage à Tours.

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AMDEC : Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et leurs Criticité

AP : Attribut de Performance

AQ : Assurance Qualité

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CAPA : Corrective Action and Preventive Action / Action Corrective et Action Préventive

CFR : Code of Federal Regulations

cGMP : current Good Manufacturing Practices

CMA : Critical Material Attribute / Attribut Matière Critique

CPP : Critical Process Parameter / Paramètre Procédé Critique

CQA : Critical Quality Attribute / Attribut Qualité Critique

CQ : Contrôle Qualité

DDL : Dossier De Lot

DoE : Design of Experiments

EMA : European Medicines Agency / Agence Européenne du Médicament

ERP : Entreprise Ressources Planning

FDA : Food and Drug Administration

GMP : Good Manufacturing Practices / Bonnes Pratiques de Fabrication

ICH : Conseil international d'harmonisation des exigences pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (International Conference of Harmonization of Technical of Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)

IPC : In Process Control / Contrôle en cours de fabrication

KPP : Key Process Parameter / Paramètre Clé Procédé

LIMS : Laboratory Information Management System / Système de Gestion des Informations de Laboratoire

LSI : Limite de Spécification Inférieure

LSS : Limite de Spécification Supérieure

MA : Material Attribute / Attribut Matière

MES : Manufacturing Execution System / Logiciel de pilotage de la production

MSP : Maîtrise Statistique des Procédés

NKPP : No-Key Process Parameter / Paramètre Procédé Non-Clé

NOR : Normal Operating Range / Plage d'exploitation normale

OOS : Out Of Specification / Hors spécification

OOT: Out Of Trend / Hors Tendence

PAR : Proven Acceptable Range / Plage acceptable prouvée

PIC/S : Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme / Convention d'Inspection Pharmaceutique

PPQ : Process Performance Qualification / Qualification de la Performance du Procédé

PDV : Plan Directeur de Validation

PQR : Product Quality Review / Revue Qualité Produit

PV : Protocole de Validation

QA : Quality Attributes / Attribut Qualité

QbD : Quality by Design / Qualité par la Conception

QbT : Quality by Test / Qualité par les Tests

QC : Qualification de conception

QI : Qualification d'installation

QP : Qualification de performance

QO : Qualification opérationnelle

QTPP : Quality Target Product Profile / Profil Cible de Qualité du Produit

RQP : Revue Qualité Produit

RV : Rapport de Validation

SA : Substance Active

VCP : Vérification Continue des Procédés

VIP : Vérification Initiale des Procédés

Table des matières

PARTIE I : LES MÉDICAMENTS INJECTABLES	26
I.1 QU'EST-CE QU'UN MÉDICAMENT ?	26
I.2 QU'EST-CE QU'UNE PRÉPARATION PARENTÉRALE ?	27
I.3 QU'EST-CE QU'UNE PRÉPARATION INJECTABLE ?	28
I.4 EXIGENCES DES SOLUTIONS INJECTABLES	29
I.4.1 Stérilité	29
I.4.2 Apyrogénicité	33
I.4.3 Isotonie au plasma	35
I.4.4 Neutralité	35
I.4.5 Limpidité	35
PARTIE II : HISTORIQUE DE LA RÉGLEMENTATION DU 20E SIÈCLE JUSQU'À AUJOURD'HUI DE LA VALIDATION DU PROCÉDÉ.....	36
II.1 NAISSANCE DE LA RÉGLEMENTATION DE LA VALIDATION DES PROCÉDÉS	36
II.1.1 Scandales sanitaires	36
II.1.2 Réglementation pharmaceutique	38
II.2 RÉFÉRENTIELS EN VIGUEUR POUR LA VALIDATION DES PROCÉDÉS	40
II.2.1 Pharmacopée européenne	40
II.2.2 Bonnes Pratiques de Fabrication	41
II.2.2.1 Chapitre 5 – Production	41
II.2.2.2 Annexe 15 – Qualification et Validation	42
II.2.2.3 Annexe 1 – Fabrication des médicaments stériles	43
II.2.3 Good Manufacturing Practices	45
II.2.4 Organisation Mondiale de la Santé	46
II.2.5 Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme	47
II.2.6 Conseil International d'Harmonisation - International Council for Harmonization	48
II.2.6.1 ICH Q8 : Développement pharmaceutique	49
II.2.6.2 ICH Q9 : Gestion des risques qualité	50
II.2.6.3 ICH Q10 : Système Qualité pharmaceutique	54
II.2.6.4 Relations entre validation et les ICH	56
II.2.7 Nouvelles directives sur la validation de l'EMA et la FDA	58

II.2.7.1 Food and Drug Administration – “Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices” (2011).....	58
II.2.7.2 Agence Européenne du Médicament – Guidelines on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions” (2016).....	63
II.2.7.3 Comparaison entre les deux lignes directrices.....	63
PARTIE III : LA VALIDATION DES PROCÉDÉS.....	65
III.1 DÉFINITION ET TYPES DE VALIDATION.....	65
III.1.1 Approche Traditionnelle : une méthode empirique.....	66
III.1.1.1 Validation Prospective.....	67
III.1.1.2 Validation Simultanée.....	68
III.1.1.3 Validation Rétrospective.....	69
III.1.2 Nouvelles approches de la validation de procédé.....	69
III.1.2.1 Démarche Quality by Design - la Qualité par Conception.....	70
III.1.2.2 Éléments du Quality by Design.....	72
III.1.2.2.1 Profil de produit cible de qualité - Quality Target Product Profil.....	73
III.1.2.2.2 Attributs Qualité Critiques - Critical Quality Attributes.....	76
III.1.2.2.3 Attributs Matières Critiques.....	79
III.1.2.2.4 Paramètres Procédés Critiques.....	79
III.1.2.2.5 Relation entre CMA, CPP et CQA.....	79
III.1.2.2.6 Espace de Conception (Design Space).....	84
III.1.2.2.7 Stratégie de contrôle.....	87
III.1.2.3 Qualification du Procédé.....	92
III.1.2.3.1 Qualification des équipements, locaux et utilités.....	92
III.1.2.3.2 Qualification de Performance du Procédé.....	93
III.1.2.4 Vérification Continue des Procédés.....	94
III.2 DOCUMENTATION.....	97
III.2.1.1 Maîtrise Statistique des Procédés.....	98
III.2.1.1.1 Vérification de la normalité.....	98
III.2.1.1.2 Cartes de contrôle.....	100
III.2.1.1.3 Indices de capabilité.....	108
III.3 REVUES QUALITÉ PRODUITS.....	115
III.4 GESTION DES DONNÉES.....	116

PARTIE IV : STRATÉGIE DE MISE EN PLACE D'UN SYSTÈME DE VÉRIFICATION CONTINUE	
DES PROCÉDÉS DE FABRICATION	118
IV.1 ÉTAT DES LIEUX	118
IV.2 DÉMARCHE GÉNÉRALE.....	118
IV.2.1 Phase 3a	119
IV.2.2 Phase 3b	120
IV.3 SÉLECTION DES ÉLÉMENTS À SUIVRE.....	120
IV.4 COLLECTE ET ANALYSE DES DONNÉES DE PRODUCTION ET ANALYTIQUE.....	124
IV.4.1 Collecte des données.....	124
IV.4.2 Analyse des données.....	125
IV.5 ORGANISATION DE LA VÉRIFICATION CONTINUE DES PROCÉDÉS	126
IV.5.1 Niveau 1 – Revue terrain.....	127
IV.5.2 Niveau 2 – Revue périodique	128
IV.5.3 Niveau 3 – Revue Annuelle.....	129
IV.6 DOCUMENTATION	129
IV.6.1 Protocole 3a	129
IV.6.2 Rapport 3a.....	129
IV.6.3 Protocole 3b	129
IV.6.4 Rapport 3b.....	130
IV.7 RÉUNIONS DE REVUE.....	130
IV.8 AXES D'AMÉLIORATION	133
CONCLUSION	135
ANNEXES	136
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	140

Listes des tableaux

Tableau 1: Les méthodes d'essais utilisées pour la détection des pyrogènes (10) . .	33
Tableau 2: Approche du cycle de vie de la validation des procédés selon la FDA et l'EMA (31,32, 34).....	64
Tableau 3: Comparaison des méthodes traditionnelle et Quality By Design (44).	91
Tableau 4: Les huit règles de Nelson (59, 61).....	105
Tableau 5: Valeurs des indices de capabilité (64).	114
Tableau 6: Relation entre le Cpk (centrage) et % ou ppm de non-conformité (64).	114
Tableau 7 (3 pages) : Attributs qualité critiques, paramètres critiques du procédé et contrôles en cours définis pour la fabrication d'un médicament X.	121
Tableau 8: Fréquence d'analyse et de rédaction de rapports.....	128
Tableau 9: Les différents statuts du procédé.....	132

Liste des figures

Figure 1: Les principales voies d'administration pour la voie parentérale (6).	28
Figure 2: Arbre décisionnel pour le choix de la stérilisation (9).....	32
Figure 3: Définition d'un risque (27).....	51
Figure 4: Processus de gestion des risques qualité défini dans l'ICH Q9 (26).	53
Figure 5: Principe général d'une analyse de risque.	54
Figure 6: Système Qualité Pharmaceutique (ICH Q10) (37).....	55
Figure 7: Différence entre l'approche historique et l'approche du cycle de vie du médicament de la Food and Drug Administration.....	59
Figure 8: Les différentes phases de la validation des procédés pour la FDA.	62
Figure 9: Schéma de la Qualité par les Tests (44).	66
Figure 10: Relation entre les éléments du Quality by design et la gestion des risques qualité (35).....	71
Figure 11: Les différents éléments du Quality by Design (37).	72
Figure 12: Exemple d'un Profil Cible de la Qualité Produit (39, 67).....	75
Figure 13: Identification et évaluation de la criticité des attributs qualité (35).	78
Figure 14 : Relation entre les CMAs et les CPPs des matières entrantes avec les CQAs des médicaments (41).	79
Figure 15: Exemple d'un diagramme d'Ishikawa (25).	81
Figure 16: Arbre décisionnel pour la classification des Paramètres Procédés et Attributs Matières.....	82
Figure 17: Interaction entre l'espace de connaissance, l'espace de conception et l'espace de contrôle.....	84
Figure 18: Représentation des limites acceptables prouvées et des limites normales de fonctionnement (34, 45).....	86
Figure 19: Les différents niveaux de contrôles (41).....	90
Figure 20: La qualification des équipements, locaux et utilités représentée par le cycle en V (49).....	93

Figure 21: Une vue d'ensemble du programme de la Vérification Continue des Procédés (33).	96
Figure 22: Loi normale ou courbe de Gauss (55).	99
Figure 23: Distribution suivant une loi normale.	99
Figure 24: Distribution ne suivant pas une loi normale.	100
Figure 25: Exemple d'une carte de contrôle (56, 57).	101
Figure 26: Illustration d'un procédé sous contrôle comparativement à un procédé hors de contrôle (62).	103
Figure 27: Illustration de la capabilité intrinsèque d'un procédé (63).	110
Figure 28: Illustration de la capabilité intrinsèque d'un procédé en cas de dérèglement (63).	111
Figure 29: Illustration de la relation entre les distances pour calculer Cpk (63).	112
Figure 30 : Relation entre Cp et Cpk (64).	113
Figure 31: Démarche générale de la vérification continue des procédés.	119
Figure 32: Fonctionnement de la collecte et de l'analyse des données.	124
Figure 33: Exemple d'un paramètre suivi grâce à Qlik dans le cadre de la VCP.	126
Figure 34: Les trois niveaux différents de revue.	127
Figure 35: SWOT pour le projet Vérification Continue des Procédés.	134

Introduction

Pour obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) par les autorités compétentes, le médicament doit prouver sa conformité aux normes de qualité, de sécurité et d'efficacité. Ces exigences garantissent son utilisation chez l'homme ou l'animal pour prévenir ou guérir une maladie.

Le médicament est soumis à de nombreux contrôles durant son cycle de vie, et ce, dans un environnement maîtrisé par les bonnes pratiques de fabrication (BPF) devenues obligatoires. De plus, les laboratoires pharmaceutiques mettent en place des politiques avec le management de la qualité, étant donné que le médicament a un impact direct sur la santé des patients en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. C'est la raison pour laquelle, depuis des années, les autorités réglementaires adoptent de nouvelles directives, notamment pour la validation afin de guider les industriels dans cette étape déterminante.

Le *processus* se définit comme un ensemble d'actions visant à transformer des éléments entrants en éléments sortants avec une plus-value (1). Le *procédé* de fabrication permet de transformer une matière entrante (matières premières) en un médicament fini, englobant les étapes du processus telles que les contrôles microbiologiques ou analytiques (2).

La *validation des procédés* constitue une étape incontournable pour assurer un médicament de qualité, sûr et efficace. C'est un outil de l'assurance qualité attestant que le procédé est capable de produire de façon répétable un médicament répondant aux spécifications et aux caractéristiques préalablement établies lors de sa phase de recherche et de développement.

Toutefois, un procédé de fabrication peut subir des changements significatifs ou mineurs. On peut se poser la question si le procédé reste toujours dans un état contrôlé et maîtrisé ? Peut-on garantir une performance répétable et reproductible ?

Dès lors, comment peut-on s'assurer que le procédé de fabrication :

- Ne génère pas un risque de déviations ?
- Permet de produire des médicaments avec le même niveau de qualité et la même robustesse avant ces changements ?

La vérification continue des procédés de fabrication est d'une importance capitale. Elle permet de surveiller et de suivre des paramètres dits "critiques" présentant un risque sur le niveau de qualité, de sécurité et d'efficacité d'un médicament.

L'objectif de ce travail de thèse consiste à expliquer la démarche de la mise en œuvre de la vérification continue d'un procédé de fabrication de médicaments injectables sur un site de production chez un sous-traitant pharmaceutique.

Ce travail est structuré en quatre parties distinctes.

Dans la première partie, nous examinerons les notions générales et les propriétés des médicaments injectables.

Puis, dans la deuxième partie, nous traiterons l'historique de la réglementation du 20^e siècle jusqu'à aujourd'hui relative à la validation du procédé.

Ensuite, dans la troisième partie, nous aborderons les différentes approches de validation des procédés.

Enfin, dans la dernière partie, nous expliquerons la stratégie mise en place pour implémenter la vérification continue des procédés de fabrication au sein du site de production chez un façonnier pharmaceutique.

Partie I : Les Médicaments Injectables

I.1 Qu'est-ce qu'un médicament ?

Plusieurs définitions peuvent être données pour un médicament :

- Pour le législateur :

Selon l'article L.5111-1 du Code de la santé publique, le médicament est défini comme étant « [...] toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » (3).

- Pour le pharmacien :

Il s'agit d'une forme pharmaceutique, également appelée forme galénique, composée d'une ou plusieurs substances actives (SA), associées à un ou plusieurs excipients permettant d'obtenir une forme administrable.

Il existe différentes formes pharmaceutiques de médicaments permettant d'atteindre le plus rapidement et le mieux possible l'organe cible et ainsi son site d'action. Elles sont classées en fonction de leur mode d'administration. On retrouve, par exemple, les formes orales, les formes dermiques ou transdermiques, les formes injectables et les formes passant au travers des muqueuses (administrées par voie nasale, rectale, vaginale,...) (4).

I.2 Qu'est-ce qu'une préparation parentérale ?

La Pharmacopée européenne définit les préparations parentérales comme « *des préparations stériles destinées à être administrées par injection, par perfusion ou par implantation dans le corps humain ou animal. Elles peuvent contenir des excipients, permettant par exemple, d'ajuster le pouvoir osmotique par rapport au sang, de stabiliser le pH, d'augmenter la solubilité, d'assurer une action antimicrobienne* » (5).

La Pharmacopée européenne distingue plusieurs types de préparations parentérales (5) :

- Les préparations injectables ;
- Les préparations pour perfusion ;
- Les préparations à diluer pour injection ou pour perfusion ;
- Les poudres pour injection ou pour perfusion ;
- Les gels injectables ;
- Les implants.

Les principales voies d'administration des préparations parentérales sont la voie sous-cutanée (SC), la voie intramusculaire (IM), la voie intraveineuse (IV) et la voie intradermique (ID). Ces voies d'administration sont représentées sur la figure 1 ci-dessous (6) :

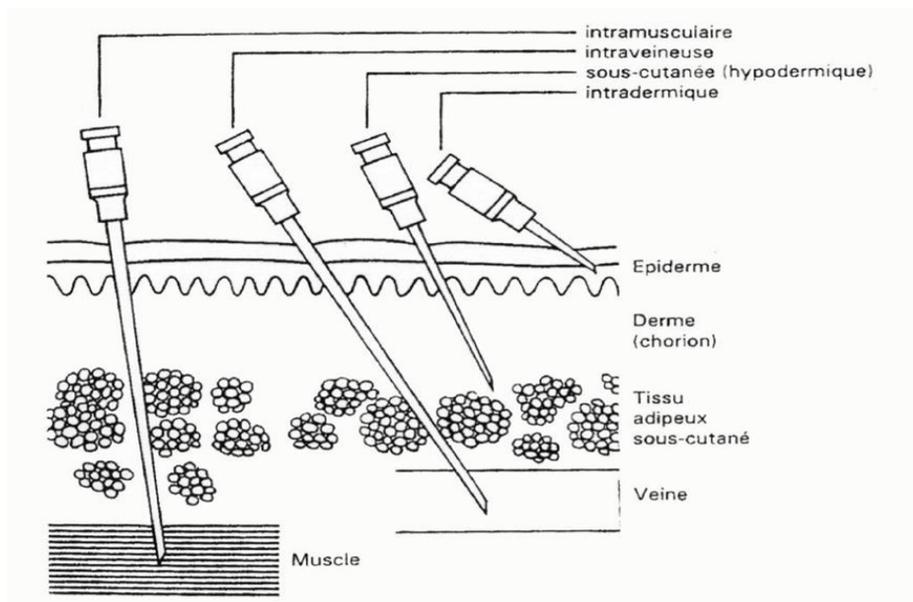


Figure 1: Les principales voies d'administration pour la voie parentérale (6).

Les voies parentérales présentent des inconvénients comme le recours à du personnel qualifié et du matériel spécifique ainsi que les douleurs à l'injection et les risques d'infections. Cependant, cette voie présente de nombreux avantages :

- Rapidité d'action : efficacité immédiate, car on évite les effets de premiers passages intestinaux ou hépatiques ;
- Biodisponibilité optimale ou maximale sans dégradation de la SA ;
- Administration possible pour les patients incapables de déglutir ;
- Possibilité d'action thérapeutique localisée ;
- Évite les problèmes liés à l'odeur ou la saveur.

Dans la catégorie des préparations parentérales, la Pharmacopée Européenne inclut les préparations injectables.

I.3 Qu'est-ce qu'une préparation injectable ?

La Pharmacopée européenne définit les préparations injectables comme « *des solutions, des dispersions colloïdales, des émulsions ou des suspensions de substances actives et éventuellement des excipients dans de l'eau, dans un liquide non-aqueux ou dans un mélange de ces deux liquides* » (5).

Pour qu'un médicament soit sous forme injectable, il doit répondre à des exigences énumérées dans le paragraphe suivant.

I.4 Exigences des solutions injectables

Selon l'annexe 1 du guide des BPF : « *La fabrication des médicaments stériles impose des exigences particulières en vue de réduire au minimum les risques de contamination microbienne, particulaire et pyrogène* ». Les préparations injectables, sont des préparations stériles destinées à être administrées par effraction de la barrière protectrice de l'organisme (la peau) et nécessitent d'avoir les caractéristiques suivantes (5) :

I.4.1 Stérilité

Pour qu'une préparation soit considérée comme stérile, elle doit être exempte de tout micro-organisme vivant. La stérilité correspond à la probabilité de ne trouver aucun microorganisme viable ou revivifiable (bactéries, virus, champignons, parasites). Pour mesurer cette probabilité, la Pharmacopée européenne définit le niveau d'assurance de stérilité (NAS) comme « la probabilité de présence de microorganismes survivants dans une unité de produit après l'exposition à un procédé de stérilisation. Un NAS de 10^{-6} , correspond à la probabilité d'au moins 1 microorganisme viable pour $1 \cdot 10^6$ unités stérilisées du produit final » (7). Le NAS attendu est d'une valeur inférieure ou égale à 10^{-6} .

La Pharmacopée européenne préconise, pour assurer la stérilité, à chaque fois que possible, de recourir à la stérilisation du médicament dans son conditionnement final qu'on appelle la stérilisation terminale.

Il y a plusieurs méthodes de stérilisation (7) :

- **La stérilisation par la chaleur humide (appelée aussi par la vapeur d'eau)**

La stérilisation par la chaleur humide est la méthode de référence lorsqu'elle est envisageable et s'effectue dans des autoclaves. Lors d'un cycle de stérilisation, elle repose sur trois paramètres essentiels : la température du plateau (T), la durée du cycle (D) et la pression = vapeur saturée.

L'effet stérilisant est représenté par la valeur F_0 , qui exprime l'effet de létalité microbiologique d'un procédé de stérilisation en unités de temps. Elle permet de mesurer l'efficacité du procédé de stérilisation. Le F_0 permet ainsi de comparer l'efficacité thermique de différents traitements stérilisants en les rapportant aux conditions de référence ($z = 10$ °C et $T = 121$ °C) où z représente la variation de température nécessaire pour modifier la valeur D d'un facteur 10 (8, 9).

Le F_0 se calcule par l'équation suivante :

$$F_0 = D * 10^{\frac{T-121}{z}}$$

Avec D , la durée du cycle de stérilisation (en minutes) et T , la température de stérilisation (en °C) et z , la valeur d'inactivation thermique (en °C). L'inactivation thermique est la variation de température permettant de diviser par 10 la durée du cycle de stérilisation (8).

- La stérilisation par la chaleur sèche

La stérilisation par la chaleur sèche est réalisée avec des conditions de référence à 160 °C minimum pendant au moins 2 heures. Elle est utilisée uniquement en cas d'impossibilité de stériliser par la chaleur humide (7).

- La stérilisation par irradiation

La stérilisation par irradiation est effectuée par l'exposition aux rayonnements ionisants (X, bêta, gamma). Cette méthode est utilisée en raison de son pouvoir pénétrant permettant de stériliser les médicaments et les matériaux de conditionnement préalablement placés dans un emballage étanche pour lequel une absence de détérioration due à l'irradiation a été démontrée.

La dose absorbée par un échantillon est la quantité d'énergie absorbée par la cible par unité de masse (en Gray). La dose de référence pour cette stérilisation, recommandée par la Pharmacopée européenne, est de 25 kGy (dose absorbée) (7).

- La stérilisation par les gaz

La stérilisation par les gaz s'effectue par des agents de stérilisation qui sont divisés en deux catégories selon l'action microbienne : les agents alkylants (oxyde d'éthylène) et les agents oxydants (peroxyde d'hydrogène ou acide peracétique) (7).

Si aucune méthode citée ci-dessus n'est applicable pour le médicament ou les constituants du conditionnement, pour des raisons de stabilité/sensibilité à la chaleur, il est possible d'envisager l'utilisation d'une filtration sur membrane (également appelée filtration antibactérienne) avec une membrane dont la taille des pores ne dépasse pas 0,22 μm ou de réaliser une préparation aseptique.

Pour faciliter le choix de la méthode de stérilisation la plus optimale pour le médicament, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a élaboré des arbres décisionnels dont l'un concerne les produits aqueux (9), représentés sur la figure 2.

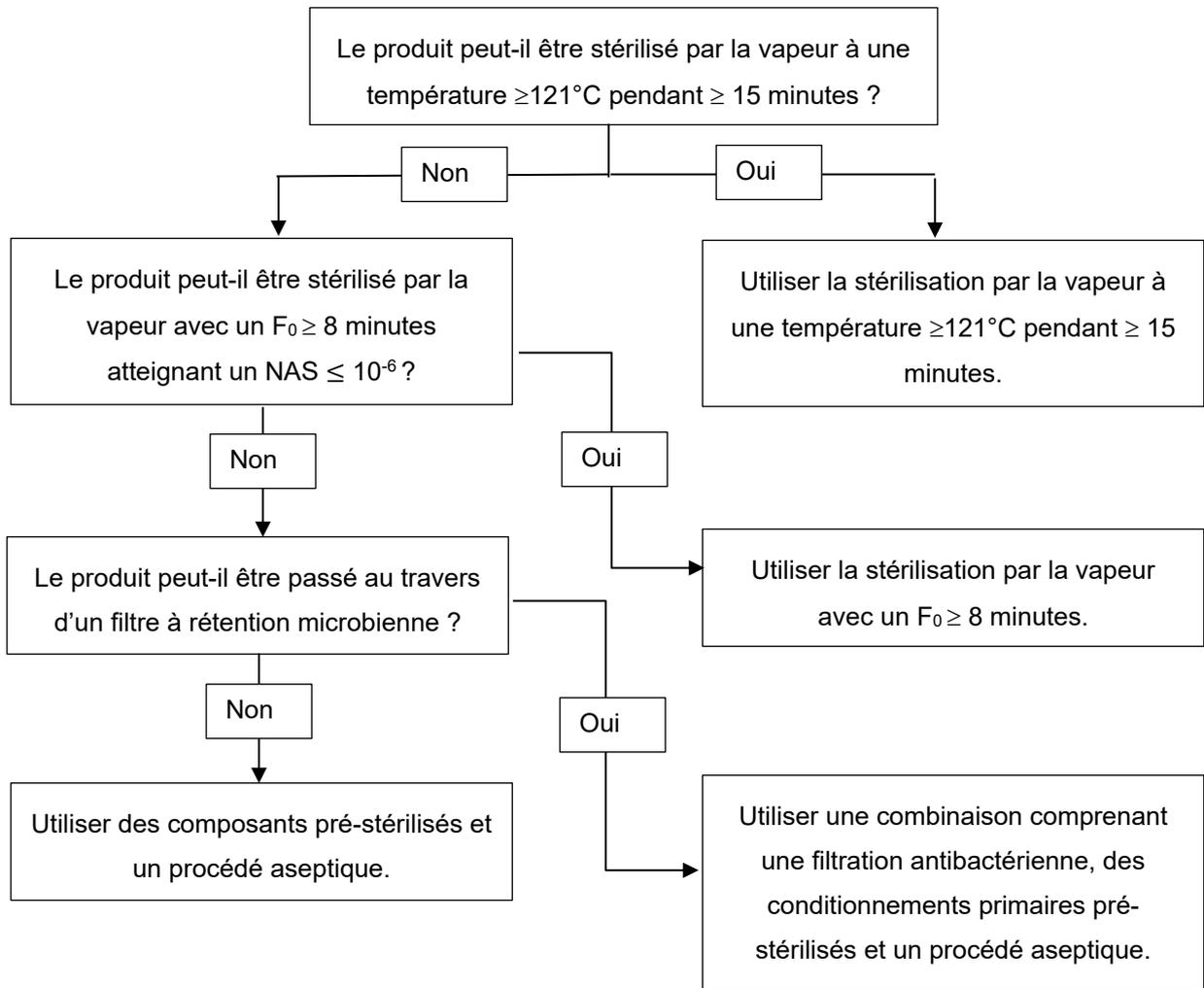


Figure 2: Arbre décisionnel pour le choix de la stérilisation (9).

- Le procédé aseptique

Le procédé aseptique est utilisé lorsque la stérilisation d'un médicament dans son récipient final, par les méthodes définies précédemment, n'est pas réalisable, mais qu'il doit être stérilisé. Pour maintenir la stérilité du médicament, le procédé aseptique est réalisé à partir d'éléments dont chacun a été préalablement stérilisé et dans une zone à atmosphère contrôlée, en veillant à ne pas introduire de contaminants (20).

I.4.2 Apyrogénicité

Une préparation injectable doit être apyrogène, c'est-à-dire exempte de substances pyrogènes capables de provoquer une brusque élévation de la température chez le patient après une injection. Ces substances sont généralement catégorisées en deux groupes : les endotoxines, produites par des bactéries Gram négatif, et les pyrogènes de nature non-endotoxinique, constitués d'autres substances microbiennes provenant de bactéries Gram positif, de Gram-négatif, de virus ou de champignons. L'absence de pyrogènes est un critère d'innocuité obligatoire pour les préparations stériles (5).

L'essai de détection des pyrogènes détermine la présence ou l'absence de pyrogènes dans les médicaments. Plusieurs méthodes d'essais sont disponibles et décrites dans la Pharmacopée européenne. Elles peuvent être classées selon le type de contaminant qu'elles détectent et l'utilisation de matériaux d'origine animale pour réaliser le test, comme indiqué dans le tableau 1 ci-dessous (10) :

Tableau 1: Les méthodes d'essais utilisées pour la détection des pyrogènes (10).

	Détection d'une large gamme de pyrogènes	Détection des endotoxines uniquement
Méthodes utilisant des animaux	Essai des pyrogènes sur le lapin	Essai de détection des endotoxines bactériennes
Méthodes <i>in-vitro</i>	Essai d'activation des monocytes	Facteur C recombinant

- **L'essai des pyrogènes sur le lapin (RAT, *Rabbit Pyrogen Test*) (10) :**

L'essai consiste à mesurer une élévation de température provoquée chez le lapin après une injection intraveineuse du médicament à examiner. Conformément à la protection des animaux, l'essai des pyrogènes est de plus en plus remplacé par l'essai d'activation des monocytes (11).

- **L'essai d'activation des monocytes (MAT, *Monocyte Activation Test*) (11) :**

L'essai d'activation des monocytes permet de reproduire la réaction immunitaire humaine : en présence de pyrogènes, les monocytes sont activés et produisent des cytokines pro-inflammatoires, par exemple le facteur de nécrose tumorale alpha, (TNF α), l'interleukine-6 (IL-6). Ces cytokines sont ensuite détectées à l'aide d'un dosage immuno-enzymatique (ELISA).

- **L'essai des endotoxines bactériennes (BET, *Bacterial Endotoxin Test*) (12) :**

L'essai des endotoxines bactériennes utilise un Lysat d'Amoebocytes de Limule (LAL). Pour réaliser ce test, 3 techniques sont décrites dans la Pharmacopée européenne :

- Gélification (induction de la formation d'un gel) ;
- Turbidimétrie (développement d'une turbidité par clivage d'un substrat endogène) ;
- Colorimétrie (développement d'une coloration par clivage d'un complexe peptide-chromogène synthétique).

L'essai est spécifique pour la détection des endotoxines produites par les bactéries gram-négatives, mais ne détecte pas les pyrogènes non endotoxiniques.

- **La méthode du facteur C recombinant (rFC, *recombinant factor C*) (13) :**

L'essai des endotoxines bactériennes par la méthode du facteur C recombinant est destiné uniquement à la détection des endotoxines produites par les bactéries Gram négatif. Le facteur C recombinant, une protéine basée sur la séquence génomique du limule, réagit avec l'endotoxine et se lie à un marqueur pour produire un produit final fluorescent, détecté ensuite par une méthode fluorimétrique. Cet essai utilise le même principe que le test LAL, mais sans matériel d'origine animale.

I.4.3 Isotonie au plasma

L'isotonie est un critère de tolérance. Il correspond à une solution présentant la même pression osmotique et la même concentration en solutés que le plasma sanguin (6).

- Des hématies, placées dans une solution isotonique, c'est-à-dire avec la même pression osmotique que le sang, ne seront pas modifiées ;
- Des hématies, placées dans une solution hypertonique, vont perdre de l'eau ; ce phénomène osmotique est appelé plasmolyse ;
- Des hématies, placées dans une solution hypotonique, vont se dilater en raison de l'entrée d'eau ; ce phénomène est appelé turgescence et elles finiront par exploser, phénomène appelé hémolyse.

I.4.4 Neutralité

Le pH de la préparation injectable conditionne la stabilité, la tolérance, la durée de conservation ainsi que la solubilité des constituants et l'activité de la SA (7). Il est préférable que le pH soit voisin du pH physiologique se situant entre 7,35 - 7,45. Cependant, certaines substances sont stables à des pH différents. Le sang possède un pouvoir tampon qui permet de tolérer des préparations injectables ayant un pH compris entre 4 et 10 (6).

I.4.5 Limpidité

Les solutions stériles ne doivent contenir aucune particule en suspension. La limpidité est l'absence de particules visibles, soit à l'œil nu soit à l'aide d'un équipement. Le contrôle s'effectue par une inspection visuelle en cours de production et une étape de mirage est également réalisée avant libération. Le mirage est soit manuel, effectué par un opérateur formé, soit automatique, réalisé par une mireuse, soit semi-automatique. Seules les solutions stériles ne doivent contenir aucune particule en suspension (14).

Partie II : Historique de la réglementation du 20e siècle jusqu'à aujourd'hui de la validation du procédé

II.1 Naissance de la réglementation de la validation des procédés

Dans la première moitié du 20e siècle, il n'existait aucune loi et aucune autorité réglementaire sur la qualité et le contrôle de la production des médicaments. Durant ce siècle, de nombreux scandales sanitaires apparaissent dans la société et notamment aux États-Unis. À la suite de ces scandales sanitaires ayant causé le décès de nombreuses personnes, des lois ont été votées, marquant ainsi la naissance de la réglementation pharmaceutique aux États-Unis et à l'international.

II.1.1 Scandales sanitaires

- **Les vaccins contaminés par des toxines**

En 1902, les États-Unis ont adopté la première loi sur le contrôle des produits biologiques (*Biologics Control Act*), également appelée loi sur les virus et les toxines, à la suite de la survenue de deux accidents tragiques. Le premier a concerné le décès de 13 enfants, causé par l'injection d'une préparation contaminée d'antitoxine diphtérique, produite à partir de sang de cheval infecté par le tétanos. Cet accident a été suivi d'une contamination similaire du vaccin antivariolique, entraînant la mort de 9 enfants, également dus au tétanos, après avoir reçu ce vaccin (15).

Ces événements tragiques ont conduit à l'adoption de la loi sur le contrôle des produits biologiques, connue sous le nom de *Biologics Control Act*, permettant d'imposer des licences d'approbation pour la production et la commercialisation des produits biologiques. La loi impose aussi l'étiquetage en mentionnant le nom du médicament, l'adresse et le numéro de licence du fabricant. L'objectif était de garantir la pureté et la sécurité de ces produits biologiques.

- **L'Elixir Sulfanilamide**

En 1938, une loi fédérale sur les aliments, les cosmétiques et les médicaments - *The Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C)* - a été adoptée pour remplacer la loi obsolète de 1906 à la suite de la tragédie de "l'Elixir Sulfanilamide" (16). En 1937, la compagnie « Massengill Company » commercialise une forme liquide, l'Elixir Sulfanilamide, en introduisant du diéthylène glycol comme excipient, pour améliorer l'administration du produit chez l'enfant. Ce solvant, lors de la formulation, permet de masquer le goût et de dissoudre la SA. Mais le diéthylène glycol, composé chimique utilisé comme antigel, est un poison mortel avec une forte toxicité au niveau rénal. Rapidement, ce médicament a été responsable de la mort de plus de 100 personnes, parmi lesquelles de nombreux enfants. Cette nouvelle loi exige qu'un fabricant prouve qu'un médicament est sûr et sans danger. Cette loi établit l'obligation de pratiquer des tests précliniques sur les nouveaux médicaments avant d'obtenir une approbation à la mise sur le marché auprès de la Food and Drug Administration (FDA). De plus, elle inclut de nouvelles dispositions, notamment l'autorisation de l'inspection des sites de fabrication, le contrôle de la publicité et l'extension du contrôle aux cosmétiques et aux dispositifs médicaux (16).

- **La Thalidomide**

En 1958, un nombre significatif de nouveau-nés a été touché par des anomalies congénitales, se manifestant par une absence de membres supérieurs et/ou inférieurs, appelée phocomélie. La thalidomide était prescrite chez les femmes enceintes comme sédatif et comme anti-nauséeux. Cependant, l'activité tératogène, correspondant à la survenue d'une malformation après une exposition *in-utero* à un agent exogène, n'a été découverte qu'en 1961. Par conséquent, son administration au cours de la grossesse a provoqué des malformations congénitales de type phocomélie principalement.

En 1962, aux États-Unis, cette affaire a eu pour conséquence une modification de la législation américaine avec la promulgation des amendements de Kefauver-Harris ou *Drug Efficacy Amendment* - signés par le président John F. Kennedy. Cet amendement a renforcé les contrôles sur les médicaments et a exigé aux industriels de prouver l'efficacité et la sécurité des nouveaux médicaments avant leur approbation de mise sur le marché. Ce scandale de la thalidomide aux États-Unis a conduit à la

publication du tout premier guide des bonnes pratiques de fabrication - current good manufacturing practices - par la FDA en 1963 (17).

II.1.2 Réglementation pharmaceutique

Avant les années 1960, la validation des procédés de fabrication n'était pas réglementée par la loi américaine de la FDA (FD&C). Les premières réglementations Good Manufacturing Practices (GMP), inspirées par les directives de la Pharmaceutical Manufacturers Association, ont été publiées en 1963. L'objectif est de guider les entreprises afin de garantir la sécurité et l'efficacité des médicaments produits. La FDA adopte une approche préventive plutôt qu'une approche corrective. Les cGMP donnent à la FDA, la capacité de pouvoir refuser l'approbation d'un nouveau médicament si les installations, les méthodes et les contrôles utilisés pour la production et le conditionnement du médicament ne sont pas acceptables pour assurer son identité, son efficacité, sa qualité et sa pureté. Le terme "validation" apparaît aux États-Unis et la FDA introduit l'expression "procédé de fabrication validé" dans le guide Programme de Conformité d'Inspections de Processus de Médicaments - Drug Process Inspections Compliance Programme. La validation des procédés est définie comme suit : *"Un procédé de fabrication validé est un procédé qui apporte la preuve de ce qu'il est censé faire. La preuve de validation est obtenue par la collecte et l'évaluation des données, de préférence issues de la phase de développement jusqu'à la phase de production. La validation inclut nécessairement la qualification du procédé (qualification des matières, des équipements, des systèmes, des locaux et du personnel), mais elle inclut également le contrôle de l'ensemble du procédé prouvé sur différents lots ou cycles répétés"* (18). Ce programme a impliqué un échantillonnage massif et des tests sur les lots fabriqués, avec une inspection des fabricants jusqu'à ce qu'ils puissent prouver leur conformité. Cependant, cette méthode n'était pas entièrement efficace, car les échantillons ne représentaient pas nécessairement tout le lot.

En 1987, une première directive sur les principes généraux de validation de procédé - *Guideline on General Principles of Process Validation* - a été rédigée pour les médicaments à usage humain, les médicaments vétérinaires et les dispositifs

médicaux. Elle a été initiée à la suite de la sollicitation des industriels pour avoir des conseils précis de la part de la FDA. Cette directive décrit les principes et les pratiques que la FDA considère comme acceptables pour la validation des procédés des produits pharmaceutiques à usage humain et vétérinaire. Elle a servi de guide pour les industriels et a permis aux inspecteurs de la FDA la possibilité de réaliser des inspections sur les procédés de fabrication. La FDA ajoute une définition : « *un programme documenté qui fournit un haut degré d'assurance qu'un processus spécifique produira de façon constante un produit répondant à ses spécifications et attributs qualité prédéterminés* ».

En 1989, le premier guide des GMP européennes a été publié, remplaçant les directives nationales en matière de fabrication des médicaments dans l'ensemble des pays de l'Union européenne (18). Ce guide a été rédigé en accord avec les directives de l'EMA (Agence Européenne de l'Évaluation des Médicaments) et a servi de document de référence pour les pays européens. La rédaction de ce guide s'est basée sur le guide "Orange book" établi par la Convention d'Inspection Pharmaceutique (Pharmaceutical Inspection Convention – PIC/S) en 1971.

Depuis sa création en 2001, l'annexe 15 du volume 4 de l'Eudralex n'avait jamais été revue. L'évolution des pratiques et un souci d'alignement pour intégrer les concepts de la conférence internationale d'harmonisation (ICH Q8, Q9 et Q10) et de la FDA ont induit la révision de cette annexe, effective depuis 2015. L'un des changements les plus notables de cette nouvelle version est la mise en place d'une approche basée sur le risque, conformément à l'ICH Q9. L'évaluation du risque est documentée et évolutive. Elle est reconsidérée tout au long du processus de validation et devient un élément central et indispensable.

En 2011, la FDA a actualisé la directive de 1987 en la renommant "Processus de Validation : Principes Généraux et Pratiques". Elle décrit plus en détails les éléments introduits en 1987 et inclut une nouvelle approche. Par rapport à la première version, cette directive est centrée sur l'approche de cycle de vie du médicament, c'est-à-dire une validation qui couvre la conception et le développement, la fabrication industrielle,

en passant par la commercialisation jusqu'à l'arrêt du médicament. Aujourd'hui, le document inclut des recommandations sur la conception, la qualification et la vérification continue du processus à partir des concepts généraux de validation de processus (31).

La validation des procédés est devenue une étape incontournable et indispensable dans la gestion de la qualité du médicament, la sécurité des patients et l'amélioration de la productivité pour les industriels.

II.2 Référentiels en vigueur pour la validation des procédés

À la suite de scandales sanitaires dont certains ont été évoqués dans la partie II.1.1, les autorités réglementaires dans le monde ont décidé de réagir en publiant les premières BPF en intégrant notamment la validation des procédés. La validation des procédés est une exigence réglementaire définie dans les BPF, dans la partie 1 – chapitre 5 (Production) et dans l'annexe 15, pour les médicaments. Elle représente une étape indispensable visant à assurer la reproductibilité du procédé ainsi que la qualité des médicaments et la sécurité des patients.

II.2.1 Pharmacopée européenne

La Pharmacopée européenne est un recueil de normes et de spécifications techniques qui établit les critères de qualité et de sécurité des médicaments et des SA pharmaceutiques utilisés en Europe. Elle est composée de textes sous forme de monographies. Chaque monographie est un ensemble de normes couvrant les caractéristiques qualitatives et quantitatives et les essais à effectuer sur les matières premières, les méthodes d'analyse et les formulations de médicaments. Les normes officielles qui y sont publiées fournissent une base juridique et scientifique au contrôle de la qualité pendant le processus de développement, de production et de commercialisation. La version en vigueur est la 11^e édition et publiée par la Direction Européenne de la Qualité du Médicament et des soins de santé (DEQM) (19).

II.2.2 Bonnes Pratiques de Fabrication

L'application des bonnes pratiques de fabrication est obligatoire pour tous les laboratoires pharmaceutiques ayant des médicaments qui ont obtenu une autorisation de mise sur le marché. Le guide des BPF est un texte opposable, décrit dans le Code de santé publique (articles L-5121-1 à L-5127-6) et publié par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) (20).

Les BPF françaises ont été établies et mises en place pour la première fois en 1978.

Les BPF sont d'abord édictées au niveau européen par la Commission européenne, les autorités chargées de la réglementation des médicaments dans les États membres et l'Agence Européenne du Médicament (EMA) dans le cadre du développement des « démarches qualité ». Elles sont l'équivalent européen des current Good Manufacturing Practices (cGMP) américaines et s'appliquent pour les médicaments à usage humain et vétérinaire. Les BPF se composent de quatre parties distinctes et d'annexes. Les deux premières parties sont consacrées à la production de médicaments destinés à l'usage humain (partie I) et à la production de substances actives (SA) utilisées comme matières premières dans les médicaments (partie II). La troisième partie comprend des documents relatifs aux BPF, tels que les ICH Q9 (Gestion des risques qualité) et ICH Q10 (Système qualité pharmaceutique). La quatrième partie est dédiée à la fabrication spécifique des médicaments de thérapie innovante. Elles sont complétées par 17 lignes directrices spécifiques.

La validation des procédés de fabrication est développée dans les chapitres 5 (Partie I des BPF) - Production et dans l'annexe 15 – « Qualification et Validation ». L'annexe 1 se concentre sur la fabrication des médicaments stériles.

II.2.2.1 Chapitre 5 – Production

Dans ce chapitre, quatre obligations (citées ci-dessous) sont abordées en ce qui concerne la validation des procédés (20) :

- “5.23. Les études de validation doivent conforter les BPF ; elles doivent être menées conformément à des procédures définies. Les résultats et les conclusions doivent être consignés”.

- “5.24. Lors de l’adoption d’une nouvelle formule de fabrication ou d’une nouvelle méthode de préparation, il convient de démontrer qu’elle satisfait à la production de routine et que le processus choisi, avec les produits et le matériel prévus, donne systématiquement un produit de la qualité requise”.

- “5.25. Il convient de valider toute modification importante du processus de fabrication, y compris au niveau du matériel ou des produits, lorsque cette modification peut affecter la qualité du produit ou la reproductibilité du processus”.

- “5.26. Les procédés et les procédures doivent être périodiquement soumis à une nouvelle validation critique en vue de confirmer leur aptitude à conduire aux résultats escomptés”.

Au travers de ces quatre obligations, la validation est réalisée pour toute nouvelle formulation, toute modification dans le procédé impactant la qualité du médicament et de manière périodique. L’objectif est d’assurer que le procédé démontre sa reproductibilité et sa répétabilité pour continuer à respecter les spécifications attendues et maintenir la qualité du médicament.

Dans le guide des BPF, l’annexe 15 détaille les exigences attendues par les autorités concernant la qualification et la validation. Toutefois, elles laissent une certaine flexibilité quant à la manière de les mettre en œuvre. Les industriels peuvent choisir les moyens les plus appropriés pour atteindre ces exigences en termes de qualité.

II.2.2.2 Annexe 15 – Qualification et Validation

L’annexe 15 décrit les exigences pour la qualification et la validation. Elle a été mise à jour pour inclure des concepts de la qualité par la conception (ICH Q8), de la gestion des risques qualité (ICH Q9) et du système de qualité des médicaments (ICH Q10). Cette annexe fournit des informations sur les documents associés à la validation et

définit les différentes approches de validation (traditionnelle, vérification en continu et hybride) décrites dans la partie III. De même, elle aborde les prérequis nécessaires pour effectuer la validation, tels que la qualification des équipements, la validation des méthodes analytiques et la formation du personnel (20).

II.2.2.3 Annexe 1 – Fabrication des médicaments stériles

L'annexe 1 définit des directives spécifiques pour garantir que les médicaments soient fabriqués et contrôlés dans des conditions qui minimisent les risques de contamination microbienne, particulaire et pyrogène. La dernière version officielle de l'annexe 1 des BPF européennes a été publiée le 25 août 2022, avec date de mise en application fixée au 25 août 2023. Toutefois, une exception concerne le point 8.123, relatif à la gestion des lyophilisateurs, dont l'application est reportée au 25 août 2024.

Cette révision introduit plusieurs concepts et changements, énoncés ci-dessous, pour améliorer la fabrication des médicaments stériles (20) :

- Renforcement de l'approche par la gestion des risques qualité (*QRM - Quality Risk Management*)

L'approche basée sur la gestion des risques qualité est la pierre angulaire de l'annexe 1. La gestion des risques vise à minimiser les risques de contamination et à assurer la qualité des médicaments stériles à chaque étape du procédé de fabrication. Les autorités réglementaires, au travers de cette annexe, veulent que les industriels s'assurent que les risques sont gérés de manière proactive et continue en intégrant la gestion des risques de la conception des équipements à la fabrication des médicaments.

- Introduction de la Stratégie de Contrôle de la Contamination (*CCS - Contamination Control Strategy*)

La stratégie de contrôle de la contamination est l'une des grandes notions dans cette révision de l'annexe 1 des BPF pour les médicaments stériles. Cette notion représente une approche holistique et continue, faisant partie intégrante du système qualité, visant à prévenir, surveiller et maîtriser la contamination microbiologique, particulaire et pyrogène tout au long du processus de la fabrication aseptique. Elle doit comprendre

une définition des points de contrôle critiques et prendre en compte tous les paramètres du procédé afin de garder sous contrôle les risques de contamination, garantir la qualité des médicaments stériles et la sécurité des patients.

- Promotion de technologies barrières et isolateurs pour les procédés aseptiques

Les technologies barrières (RABS - *Restricted Access Barrier Systems*) et les isolateurs sont de plus en plus préconisés. Ces technologies vont permettre la séparation physique entre l'opérateur et le médicament pour minimiser les risques de contamination dans les procédés de répartition aseptiques.

Le RABS est un système constitué d'une séparation rigide et fixe entre la zone critique du procédé et la zone des opérateurs. L'accessibilité de la zone critique se fait uniquement par des gants non-étanches et doit donc être placée en zone classe B.

L'isolateur est une enceinte possédant un système de traitement d'air interne et une barrière physique étanche avec la zone environnante. Il est placé en zone classe C ou D. L'isolateur est préconisé par les autorités réglementaires, car il présente moins de risques de contamination.

- Environnement maîtrisé

Des directives plus précises sur les contrôles environnementaux ont été ajoutées et alignées à la norme ISO 14644. Ces contrôles couvrent la surveillance de l'environnement (particules non viables), le personnel (particules viables) et les Tests de Simulation du Procédé (APS – *Aseptic Process Simulation*).

La stérilisation (décrite dans la partie I.4.1) requiert la mise en place obligatoire des Pre-Use Post Sterility Integrity Test (PUPSIT) pour les procédés à répartition aseptique. Le PUPSIT consiste en un contrôle de l'intégrité du filtre stérilisant après sa stérilisation et avant son utilisation (20).

- Personnel

L'annexe 1 insiste sur l'importance de la formation des opérateurs pour travailler dans un environnement stérile. Elle mentionne également l'obligation de procéder à une inspection visuelle afin de vérifier l'intégrité et la propreté des vêtements avant l'entrée dans les salles propres. De plus, pour le personnel intervenant en zone A/B, le port de lunettes stériles, de masques et de bottes stérilisées est désormais obligatoire.

II.2.3 Good Manufacturing Practices

- *Good Manufacturing Practices (GMP) européennes*

Les GMP européennes sont décrites dans le volume 4 de l'Eudralex, qui est un recueil de règles et de réglementations régissant les médicaments de l'Union européenne. Les GMP sont établies par les directives :

- 2003/94/CE, s'appliquant aux SA et médicaments à usage humain,
- 91/412/CEE, s'appliquant aux médicaments à usage vétérinaire.

Pour s'appliquer en France, ces directives européennes doivent être préalablement transposées dans le droit français, dans le Code de la Santé Publique (21).

- *Good Manufacturing Practices (cGMP) américaines*

Les cGMP américaines sont décrites dans le Code des Réglementations Fédérales - Code of Federal Regulations (CFR) -, publié dans le « Federal Register ». Le CFR est un ouvrage de plusieurs volumes répartis en 50 titres couvrant de larges thématiques comme l'agriculture, les banques ou l'aéronautique. Le titre qui concerne les médicaments est le titre 21. À l'intérieur de ce titre, on trouve des chapitres et des sous-chapitres, notamment le chapitre C – Médicaments : Général – qui contient différentes parties. Les exigences pour les fabricants de médicaments sont décrites dans les parties 210 intitulées les “current Good Manufacturing Practices in manufacturing, processing, packing, or holding of drugs ; general” et la partie 211 intitulée les “current Good Manufacturing Practices for finished pharmaceuticals”. Ces réglementations exigent que les médicaments soient produits avec un haut degré

d'assurance et qu'ils possèdent toutes les caractéristiques pour lesquelles ils ont été développés (22,23).

La validation des procédés de fabrication est requise et est un élément essentiel qui figure dans les 21 CFR part 211(23) :

- § 211.100 (a) : « *Les procédures écrites de contrôles de la production et des procédés doivent être conçues pour garantir que les produits pharmaceutiques ont l'identité, le dosage, la qualité et la pureté qu'ils prétendent ou sont censés posséder* ».
- § 211.110 (a) : « *Des procédures doivent être établies pour contrôler et analyser en cours de fabrication pour garantir la qualité du produit fini* ».
- § 211.110 (b) : « *Dans le cadre de la validation des procédés (...) les spécifications en cours de fabrication pour les caractéristiques des matières utilisées et du produit fini doivent être cohérentes avec les spécifications finales du produit pharmaceutique. Ces contrôles doivent permettre aux fabricants d'analyser les performances des procédés et de contrôler la variabilité d'un lot à l'autre* ».
- § 211.180(e) : « *Les informations et les données relatives à la qualité du produit et à l'expérience du fabricant soient examinées périodiquement afin de déterminer si des modifications du processus établi sont justifiées* ».

Les recommandations de la FDA imposent aux fabricants de mettre en place une validation des procédés de fabrication comprenant des opérations et des contrôles permettant d'obtenir un médicament répondant aux normes de qualité requises.

II.2.4 Organisation Mondiale de la Santé

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est une agence spécialisée de l'Organisation des Nations unies pour la santé publique créée en 1948. Elle a pour

mission de promouvoir la santé au niveau mondial et de répondre aux problèmes de santé globaux. Elle travaille en collaboration avec les gouvernements et les partenaires pour élaborer des politiques et des normes de santé publique. L'OMS a également rédigé des guides pour les BPF des médicaments, elle définit les BPF comme : « un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché »(24).

Les recommandations sont à destination des industriels de la santé, permettant une uniformisation des pratiques. L'organisation a adopté son premier texte sur les BPF en 1968.

En 1969, la première version des BPF de l'OMS est approuvée en tant qu'élément clé du système de certification sur la qualité des médicaments destinés au marché mondial.

La deuxième partie du guide de BPF de l'OMS concerne la validation et vise à aider les fabricants à planifier et mettre en œuvre la validation selon les BPF. Ce guide examine les types et la portée des validations, ainsi que l'élaboration d'un plan directeur de validation. Il fournit des modèles pour la qualification des systèmes et des équipements, des protocoles de validation de procédés et des tests analytiques.

II.2.5 Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme

Le PIC (Pharmaceutical Inspection Convention) a été fondé en 1970 par l'Association Européenne de Libre Échange (AELE) sous le titre de "Convention pour la reconnaissance mutuelle des inspections en matière de fabrication de produits pharmaceutiques". Les premiers membres du PIC comprenaient 10 pays. Le PIC est à l'origine de trois guides GMP européens publiés en 1971, en 1977 et en 1983.

En vue d'étendre sa portée et d'inclure de nouveaux membres, le PIC a évolué au fil du temps pour devenir le PIC/S (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) en 1995. Le PIC/S a pour objectifs principaux d'être un acteur reconnu sur le plan international en matière d'élaboration de recommandations pour améliorer et harmoniser les BPF des médicaments et des substances actives à usage pharmaceutique, de faciliter la collaboration et la coopération entre les différentes

autorités réglementaires, de promouvoir l'assurance de la qualité des inspections et de coordonner la formation mutuelle des inspecteurs en BPF.

Afin d'encourager l'harmonisation des autorisations de mise sur le marché et garantir la qualité de la fabrication et du contrôle des médicaments, le PIC/S a adopté le Guide des BPF et ses annexes. La dernière version PE-009-14 est effective depuis 2018.

Il est important de souligner qu'il n'y a aucune différence entre le guide du PIC/S et les BPF européennes pour les parties I et II, qui concernent respectivement les BPF pour les médicaments à usage humain et les BPF pour les matières premières dans les médicaments. Concernant la partie III qui fait référence aux ICH et la partie IV spécifiques aux médicaments de thérapie innovante, elles n'ont pas été adoptées dans le guide du PIC/S. Les annexes sont aussi identiques aux BPF européennes sauf l'annexe 16 qui n'a pas été retenue.

L'annexe 15, intitulée "Qualification et Validation", est strictement identique à celle publiée par l'ANSM et l'EMA. L'annexe du PIC/S est une recommandation, non un texte opposable, pour les industriels en fournissant une orientation dans le but de se préparer aux futures inspections.

II.2.6 Conseil International d'Harmonisation - International Council for Harmonization

Le Conseil international pour l'harmonisation des exigences techniques pour les produits pharmaceutiques à usage humain - International Council For Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use - est un organisme international a été créé lors d'une réunion organisée par l'European Federation of Pharmaceutical Industries Associations (Fédération Européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques) à Bruxelles en avril 1990. Les représentants des agences de réglementations et des associations industrielles d'Europe, du Japon et des États-Unis se sont rencontrés pour discuter des implications et des termes de références de l'ICH. L'objectif de cette initiative était de promouvoir l'harmonisation des exigences réglementaires pour les produits pharmaceutiques à l'échelle internationale, afin de faciliter les échanges commerciaux et d'améliorer la sécurité des patients.

Le champ de compétences porte sur des lignes directrices regroupant 4 thèmes :

1. ICH Q = Qualité
 - Sujets relatifs à l'assurance qualité pour la chimie et la pharmacie
2. ICH S = Sécurité
 - Sujets relatifs aux études précliniques in vivo ou in-vitro
3. ICH E = Efficacité
 - Sujets relatifs aux études cliniques
4. ICH M = Multidisciplinaire
 - Sujets transversaux

Dans les années 2000, les membres de l'ICH ont défini une nouvelle approche de la qualité en production pharmaceutique. Elle repose sur le fondement de connaissances scientifiques solides, sur la gestion des risques qualité et sur un système de gestion de la qualité approprié. Les directives ICH Q8, Q9 et Q10 créent un cadre qui permet des approches réglementaires flexibles en matière d'examen et d'inspection, lorsque l'industrie peut démontrer qu'une compréhension systématique et approfondie du médicament et du procédé a été justifiée, associée à un système de qualité approprié.

II.2.6.1 ICH Q8 : Développement pharmaceutique

L'ICH Q8 est une ligne directrice ayant pour objectif de définir les informations nécessaires pour le dossier d'enregistrement (AMM) (section 3.2.P.2 (développement pharmaceutique) du common technical document afin de démontrer la compréhension des facteurs impactant la qualité du produit. Il introduit l'approche "Quality by Design" (QbD), appelée aussi la qualité par la conception. La méthode QbD est une approche systématique du développement pharmaceutique avec pour objectifs de faciliter l'amélioration continue, l'innovation et la compréhension tout au long du cycle de vie de la conception du produit, et peut fournir une approche réglementaire plus flexible (25).

II.2.6.2 ICH Q9 : Gestion des risques qualité

- **Définition d'un risque**

Le risque est couramment associé au mot « danger » et est souvent des termes interchangeables. Le mot « danger » se définit comme « toute source potentielle de dommage, de préjudice ou d'effet nocif à l'égard d'une ou plusieurs cibles (personnes, organisations ou environnement) ». Or, le risque n'est pas un synonyme de danger, il associe une idée d'incertitude au danger. Un risque se définit (Figure 3) comme « la combinaison de la probabilité d'apparition d'un danger et de sa gravité » (27).

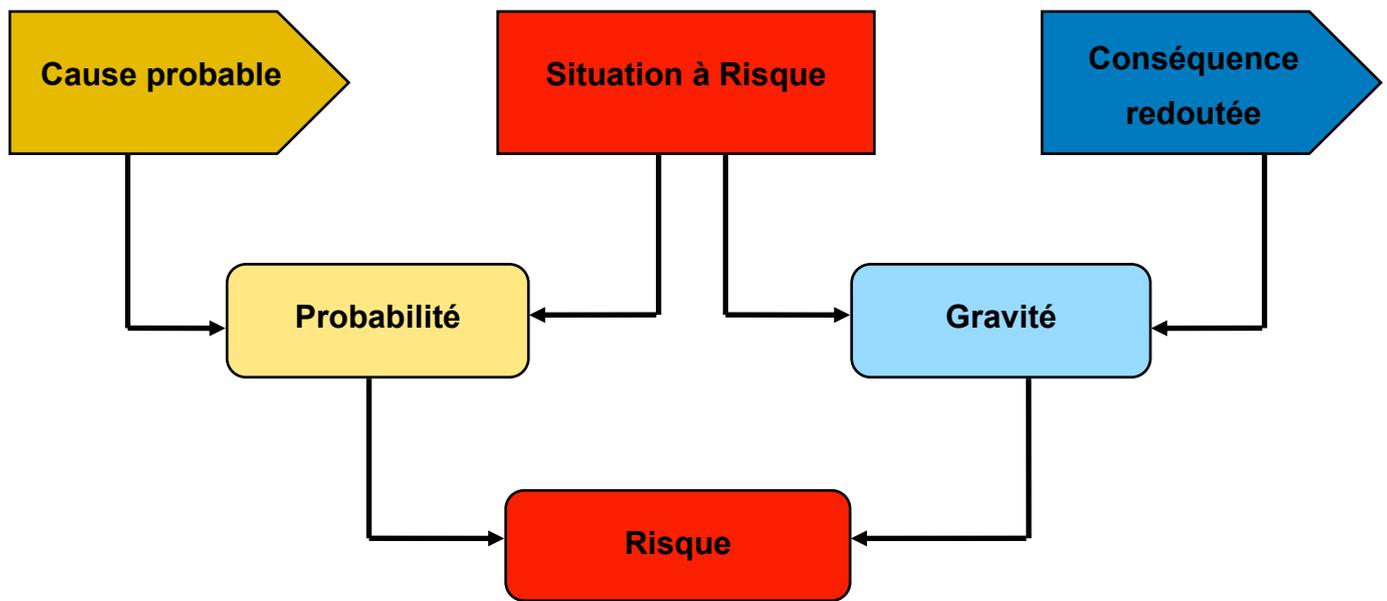


Figure 3: Définition d'un risque (27).

La notion de risque est toujours rattachée à un contexte et à une cible. Les cibles concernant les impacts sur la sécurité des personnes, le fonctionnement d'installations et équipements, l'environnement, les biens et les structures.

Pour les GMP, la seule cible est donnée à la protection et à la sécurité du patient (21, 22). La gestion des risques consiste à identifier, évaluer et atténuer les risques pour minimiser les pertes ou les dommages potentiels comme énoncé dans l'ICH Q9 (26).

- **Référentiel « Management du Risque »**

L'ICH Q9 est une directive sur les principes de gestion des risques qualité dans l'industrie pharmaceutique. En 2008, le texte a été inclus dans la partie III du guide des BPF, ce qui le rend opposable. Cette directive expose les fondements de la gestion des risques et présente des outils pour évaluer et maîtriser les risques, que ce soit pendant la phase de développement, de production ou de distribution des médicaments à usage humain ou vétérinaire. La gestion des risques est une approche systématique qui s'inscrit dans une approche d'amélioration continue des procédés.

Elle permet de renforcer la performance du procédé de fabrication afin de garantir la qualité et la sécurité du médicament.

Les deux grands principes de la gestion des risques qualité sont (26) :

- L'évaluation du risque qualité doit reposer sur la connaissance scientifique et, au final, est étroitement liée à la protection des patients ;
- Le degré d'effort, de formalisation et de documentation du processus de gestion du risque qualité doit être proportionné à la criticité du risque considéré.

Le processus de gestion des risques qualité (Figure 4) se décompose en différentes étapes (26) :

1. Appréciation du risque

Cette étape implique l'identification des sources potentielles de dommages à l'aide des données de développement et de l'expérience des fabricants. Ensuite, une analyse des risques est effectuée pour estimer le niveau de risque. C'est une démarche qualitative ou quantitative qui consiste à lier la probabilité de survenue du dommage et sa gravité. Enfin, une évaluation du risque permettant de comparer le risque identifié et analysé à des critères de risques donnés.

2. Maîtrise du risque

Cette étape a pour objectif la prise de décisions et de mesures pour réduire les risques ou les maintenir dans des limites spécifiées. L'objectif est de ramener le risque à un niveau acceptable.

Elle repose sur deux approches :

- Acceptation du risque ;
- L'élimination ou la réduction du risque en mettant en place diverses mesures d'actions et de prévention.

3. Revue du risque

Cela nécessite une revue systématique de façon périodique pour s'assurer que les actions mises en œuvre ont été efficaces et qu'aucun risque n'est apparu. Cette étape

contribue à l'amélioration continue du système de gestion du risque pour corriger la décision antérieure d'acceptation ou de réduction du risque et du système qualité.

4. Communication

Dès le début du processus, il est essentiel d'échanger et de partager l'information sur le risque et sur la gestion du risque pour assurer une prise de connaissance entre les différentes parties prenantes impliquées, y compris l'industriel, les autorités et les patients, et de maintenir cette communication tout au long du processus jusqu'à l'obtention des résultats.

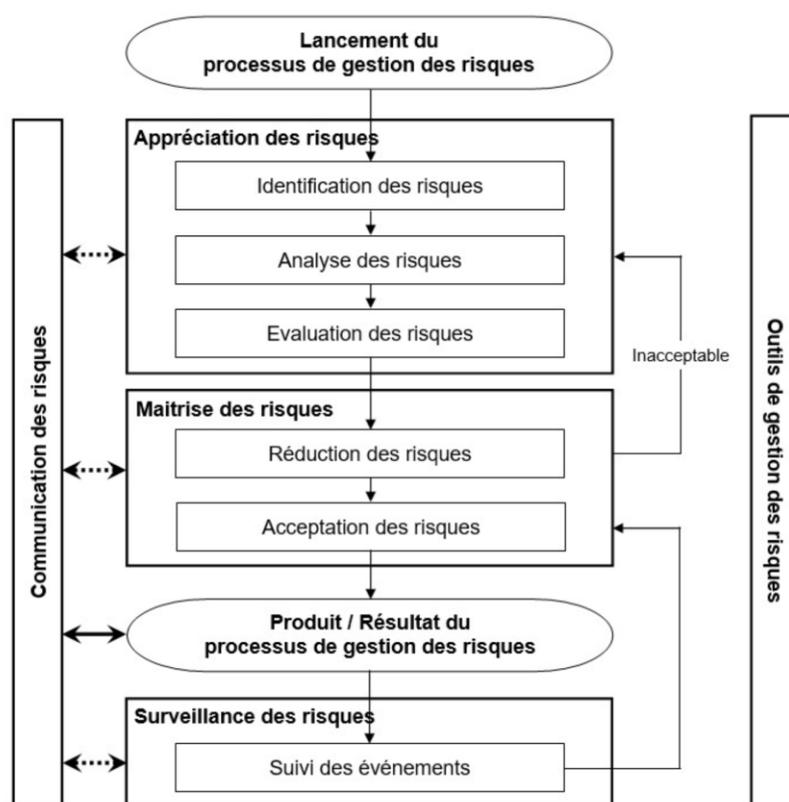


Figure 4: Processus de gestion des risques qualité défini dans l'ICH Q9 (26).

- **Outils de gestion des risques qualité**

Toutes les méthodes d'analyses de risque sont basées sur le même principe (Figure 5). Une utilisation combinée d'outils facilite l'application des principes de gestion des risques qualité. L'outil doit être adapté à la situation et proportionnel au risque. Exemples d'outils de gestion du risque qualité (27, 28) :

- Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité (AMDEC) ;
- Arbre des défaillances (Fault Tree Analysis) ;
- Analyse des risques et maîtrise des points critiques (Hazard Analysis and Critical Control Points) ;
- Classement et Filtration des Risques (Risk Ranking and Filtering) ;
- Analyse Préliminaire des Risques (Preliminary Hazard Analysis).

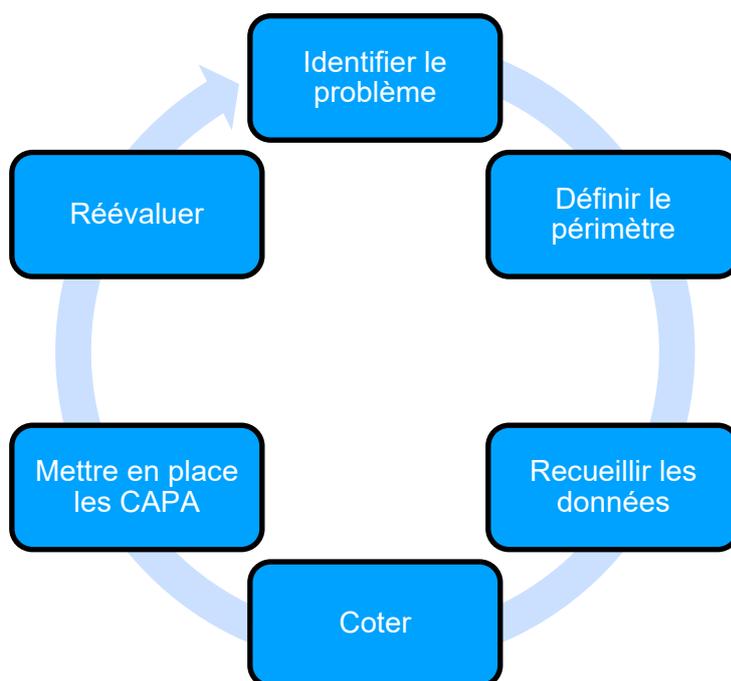


Figure 5: Principe général d'une analyse de risque.

II.2.6.3 ICH Q10 : Système Qualité pharmaceutique

L'ICH Q10 complète les directives des ICH Q8 et Q9. En 2008, le texte a été intégré dans la partie III du guide des BPF ce qui le rend opposable. Ce texte décrit un modèle de système qualité pharmaceutique à appliquer tout au long du cycle de vie du médicament. Il est fondé sur les concepts de la norme ISO 9001 et les exigences des BPF. Son application permet d'améliorer la qualité des médicaments en facilitant

l'innovation, en encourageant l'amélioration continue et en renforçant le lien entre les activités de développement et de fabrication (48).

L'ICH Q10 est basée sur une approche scientifique qui comprend la gestion des connaissances et la gestion des risques de qualité. Cette gestion de la qualité s'appuie sur des outils majeurs du système de qualité qui sont mis en place à chaque étape de la vie du médicament avec une importance appropriée et proportionnelle (20) :

- Système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du médicament ;
- Système d'actions correctives et d'actions préventives ;
- Système de gestion des changements ;
- Revue de la direction sur la performance des procédés et de la qualité du médicament.

Le système qualité pharmaceutique est résumé par la figure 6 (37) :

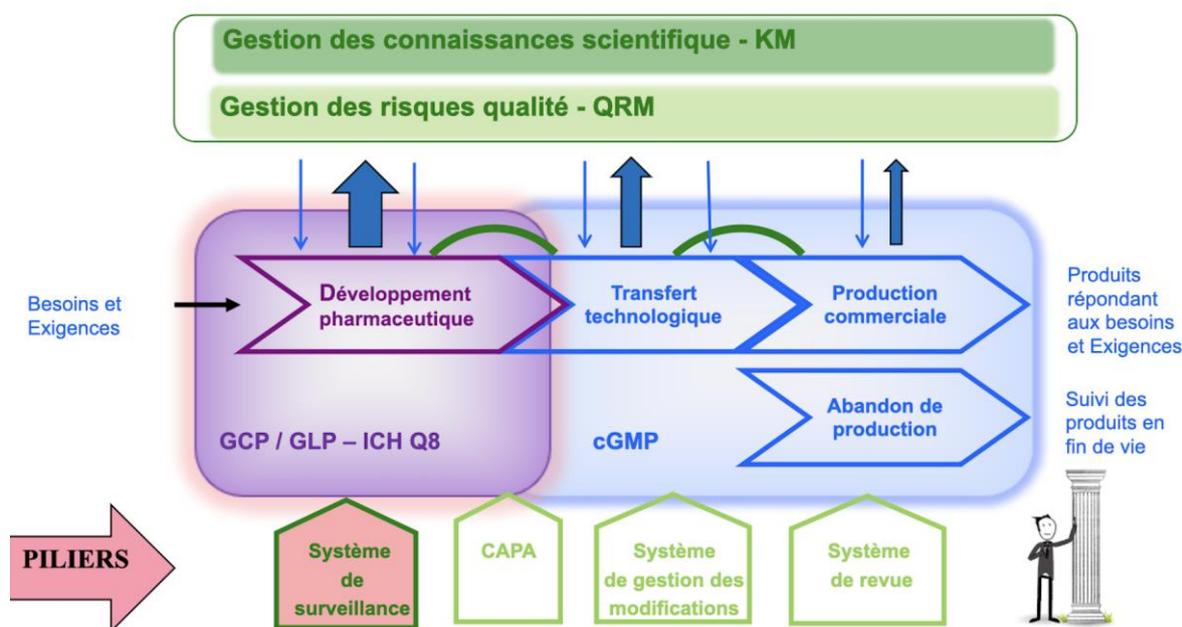


Figure 6: Système Qualité Pharmaceutique (ICH Q10) (37).

Le Système Qualité Pharmaceutique permet à une entreprise de structurer sa démarche qualité en utilisant des outils majeurs du système qualité qui sont mis en place, tels que la maîtrise du changement, les actions correctives et actions préventives (CAPA) et le contrôle de la performance du procédé. Ils permettent de garantir la conformité aux BPF tout au long du cycle de vie du médicament.

II.2.6.4 Relations entre validation et les ICH

L'intégration des concepts de l'ICH dans les nouvelles directives sur la validation de la FDA et de l'EMA a entraîné une nouvelle approche pour la validation des procédés dans l'industrie pharmaceutique.

L'ICH Q8 met l'accent sur la compréhension de la relation entre les matières premières, les procédés de fabrication et les caractéristiques des médicaments grâce à une approche de Quality by Design (QbD). Cette approche de développement fondée sur des connaissances scientifiques permet d'établir la stratégie de validation du procédé. Elle permet de démontrer que le procédé de fabrication est robuste et fiable pour produire un médicament de qualité requise.

L'ICH Q9 recommande l'utilisation de la gestion des risques pour identifier et évaluer les points critiques associés aux procédés de fabrication et aux médicaments afin de mettre en place des mesures de contrôle pour réduire le risque. Les outils de la gestion des risques permettent de fournir une aide pour déterminer les étapes les plus critiques, définir et hiérarchiser la criticité des paramètres de procédés ainsi que les attributs de matières à évaluer lors de la validation des procédés.

L'ICH Q10 recommande la mise en place d'un système de qualité pharmaceutique efficace, qui s'appuie sur les principes de l'ICH Q8 et Q9, pour garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments tout au long de leur cycle de vie.

Ainsi, ces trois directives sont toutes liées pour fournir un cadre réglementaire et scientifique pour le développement des produits pharmaceutiques, la gestion des risques et la mise en place de systèmes qualité robustes. Ceci en fournissant des

recommandations pour la conception, l'identification et l'évaluation des risques associées aux procédés de fabrication et aux médicaments.

Ces trois directives sont interconnectées et fournissent un cadre réglementaire et scientifique pour le développement des produits pharmaceutiques, la gestion des risques, et l'établissement de systèmes qualité robustes. Elles offrent des recommandations pour la conception, l'identification et l'évaluation des risques liés aux procédés de fabrication et aux médicaments.

II.2.7 Nouvelles directives sur la validation de l'EMA et la FDA

II.2.7.1 Food and Drug Administration – “Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices” (2011)

La FDA est l'agence responsable de la protection et de la promotion de la santé publique par la réglementation et la surveillance des médicaments sur ordonnance et en vente libre, des vaccins, des produits biopharmaceutiques et des produits vétérinaires notamment. Elle a reconnu la nécessité de changer le modèle actuel des opérations pharmaceutiques. C'est la raison pour laquelle, en 2002, la FDA a annoncé une nouvelle initiative intitulée « Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century : A Risk-Based Approach » pour améliorer et moderniser la réglementation dans la fabrication pharmaceutique et de la qualité des médicaments (29).

Les objectifs principaux sont :

- D'encourager l'adoption rapide de nouvelles avancées technologiques par l'industrie pharmaceutique ;
- De faciliter l'application d'approches de systèmes de qualité à tous les aspects de la production et de l'assurance qualité ;
- D'encourager les approches fondées sur la gestion des risques pour les industriels et les instances réglementaires sur des domaines critiques (29).

En 2011, ce rapport a donné lieu à la publication de la ligne directrice sur la validation des procédés intitulée “Process Validation : General Principles and Practices » (31). La FDA souhaite que les industriels démontrent une validation en intégrant le concept du cycle de vie, en adoptant une approche basée sur la gestion des risques, en utilisant des outils de système qualité, et en exploitant les nouvelles avancées technologiques. Cette nouvelle version s'appuie sur plusieurs directives des ICH (Q8, Q9 et Q10). La figure 7 montre la différence entre l'approche « traditionnelle » de la validation des procédés et la nouvelle approche de validation des procédés intégrant le concept du cycle de vie du médicament. Cette nouvelle approche est considérée comme un « fil rouge » débutant à partir de la phase de développement initial jusqu'à la production commerciale. Contrairement à l'approche traditionnelle où l'évènement est temporel dans le développement du médicament juste avant la production commerciale (30).

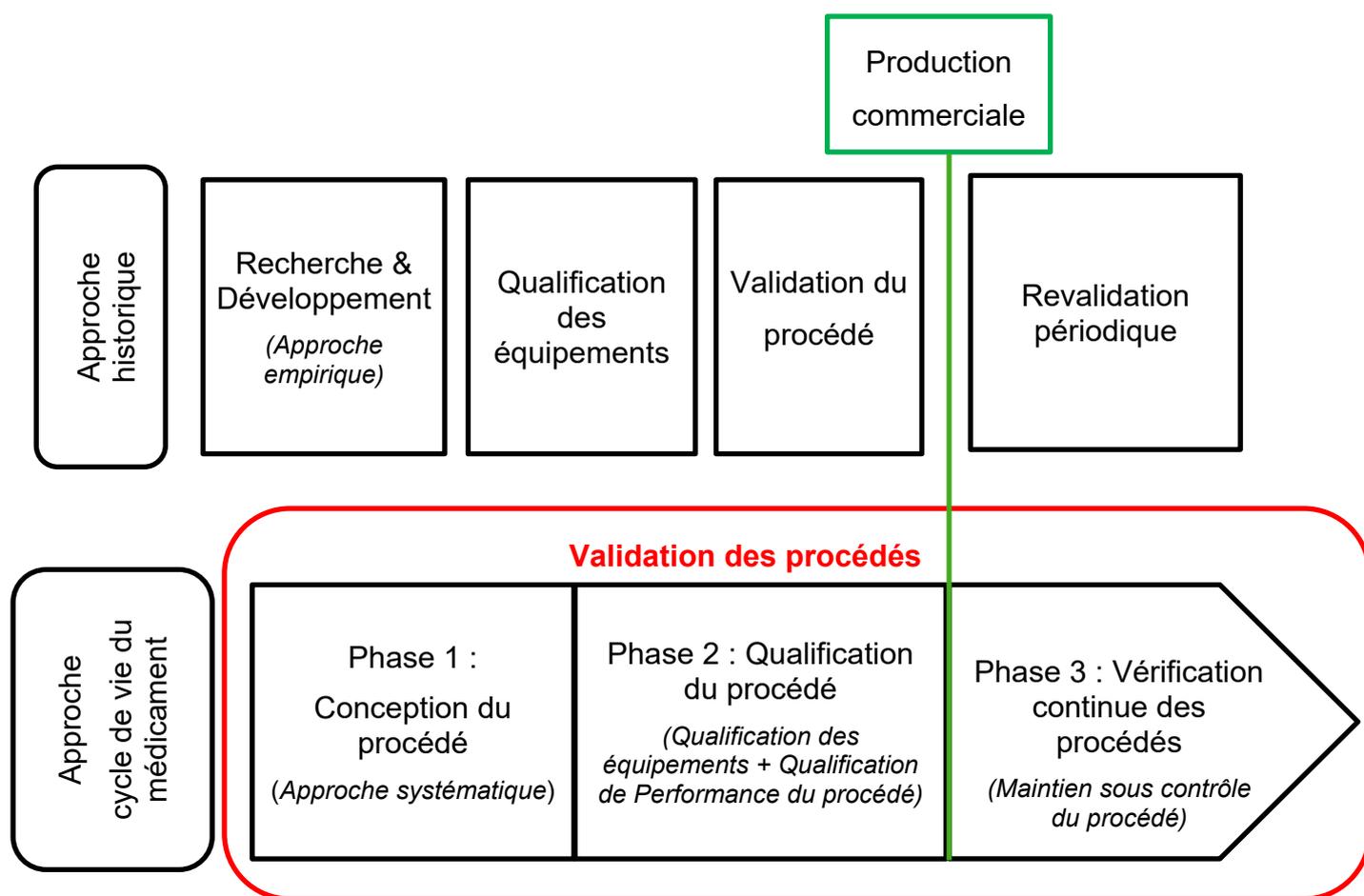


Figure 7: Différence entre l'approche historique et l'approche du cycle de vie du médicament de la Food and Drug Administration.

Dans la ligne directrice « Process Validation : General Principles and Practices » (31), la FDA introduit la vérification en continu des procédés constituée de trois grandes phases selon le cycle de vie du médicament :

1. Phase 1 : Process Design - Conception du procédé

La conception du procédé est conçue en s'appuyant sur les connaissances acquises lors des activités de développement et de transposition d'échelle, en utilisant la démarche QbD détaillée dans l'ICH Q8. L'objectif est de définir un procédé de

fabrication qui maintient les sources de variabilité sous contrôle lors de la production commerciale, afin de garantir la qualité du médicament. Une analyse de risques, conformément à la directive ICH Q9, est utilisée pour identifier et analyser les sources de variabilité afin de comprendre leurs relations et leurs interactions lors du passage de l'échelle laboratoire à l'échelle industrielle. Une fois ces sources identifiées, une stratégie de contrôle est mise en place en s'appuyant sur les connaissances acquises lors du développement (31).

2. Phase 2 : Process Qualification - Qualification et Validation

L'étape 2 permet de confirmer l'efficacité de la stratégie de contrôle établie lors de l'étape 1. Cette étape est composée de deux éléments distincts. Le premier élément consiste à qualifier les locaux, les équipements et les systèmes. Tandis que le deuxième élément, la Qualification de la Performance des Procédés (PPQ), consiste à vérifier si le procédé est capable de produire des médicaments aux exigences attendues. Pour cela, la directive fournit des éléments à inclure dans le protocole et le rapport de PPQ afin de valider le procédé. Cette étape marque le début de la production commerciale pour le médicament.

3. Phase 3 : Continued Process Verification - Vérification continue des procédés

L'objectif de cette étape consiste à surveiller et à garantir l'état validé et la maîtrise du procédé de fabrication tout au long du cycle de vie du médicament. La collecte et l'analyse des attributs du médicament et des paramètres du procédé permettent de surveiller la variabilité du procédé pour atteindre l'objectif initial. La vérification continue des procédés permet également d'identifier des tendances imprévisibles et imprévues, à l'aide d'outils statistiques, pour détecter les événements hors tendances (OOT) et éviter les résultats hors spécifications (OOS). Cette évaluation des données permet d'identifier les potentielles sources de variabilités, de fournir une meilleure compréhension des procédés, de faciliter les investigations et d'apporter des axes d'amélioration.

Cette ligne directrice accorde une attention particulière à la documentation, mettant ainsi en évidence l'importance et le rôle crucial de la documentation dans le succès de la validation des procédés. Afin de faciliter une meilleure communication et un partage

d'informations entre les différentes parties prenantes, il est impératif de documenter chaque étape du cycle de vie de la validation, contribuant à améliorer la compréhension et la disponibilité des données. La figure 8 détaille les différentes phases de la nouvelle approche selon le cycle de vie du médicament. Elle résume les éléments nécessaires à la réalisation des trois étapes de la nouvelle approche, expliquée ci-dessus, pour démontrer à la fois la robustesse et la reproductibilité du procédé.

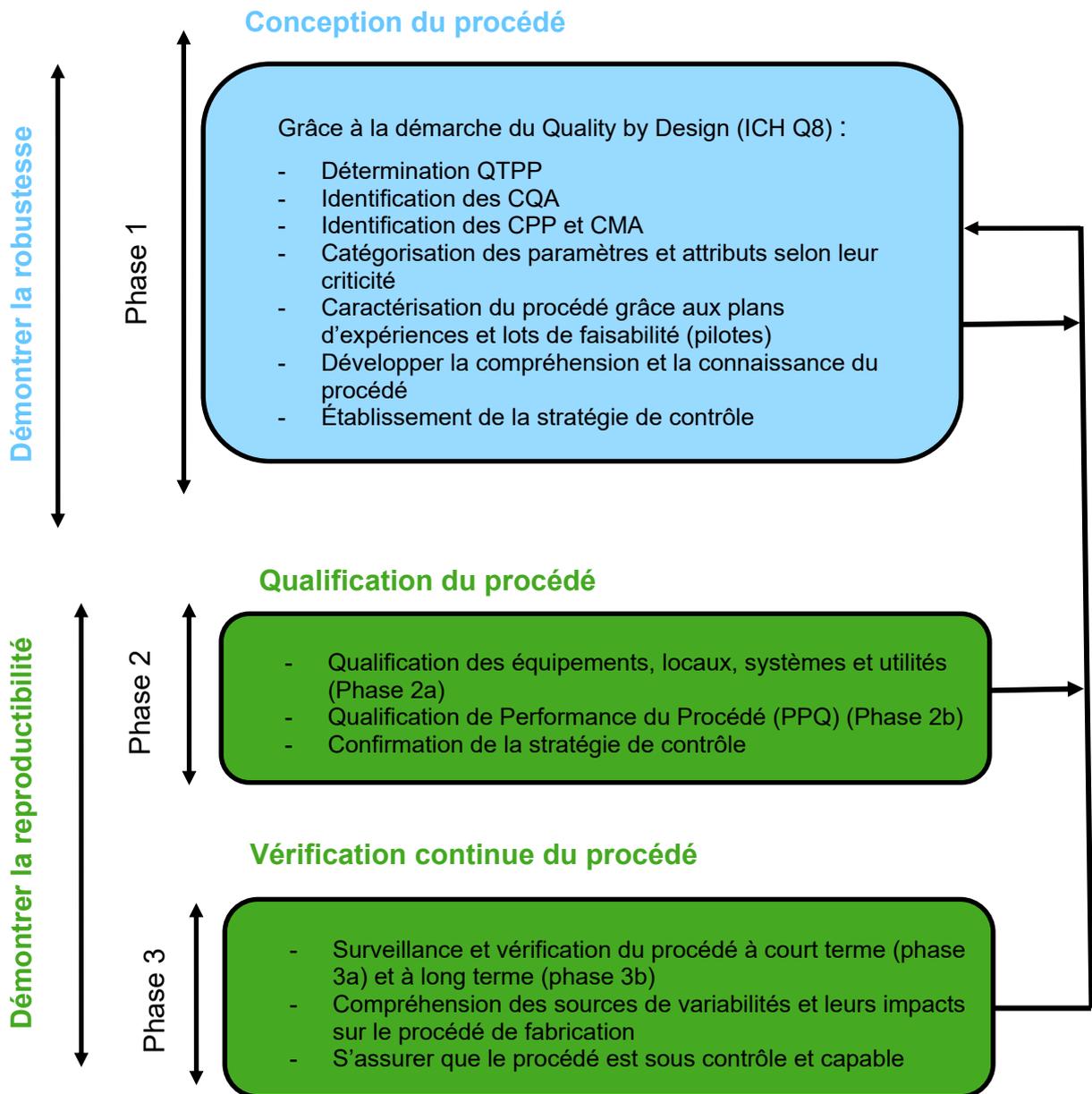


Figure 8: Les différentes phases de la validation des procédés pour la FDA.

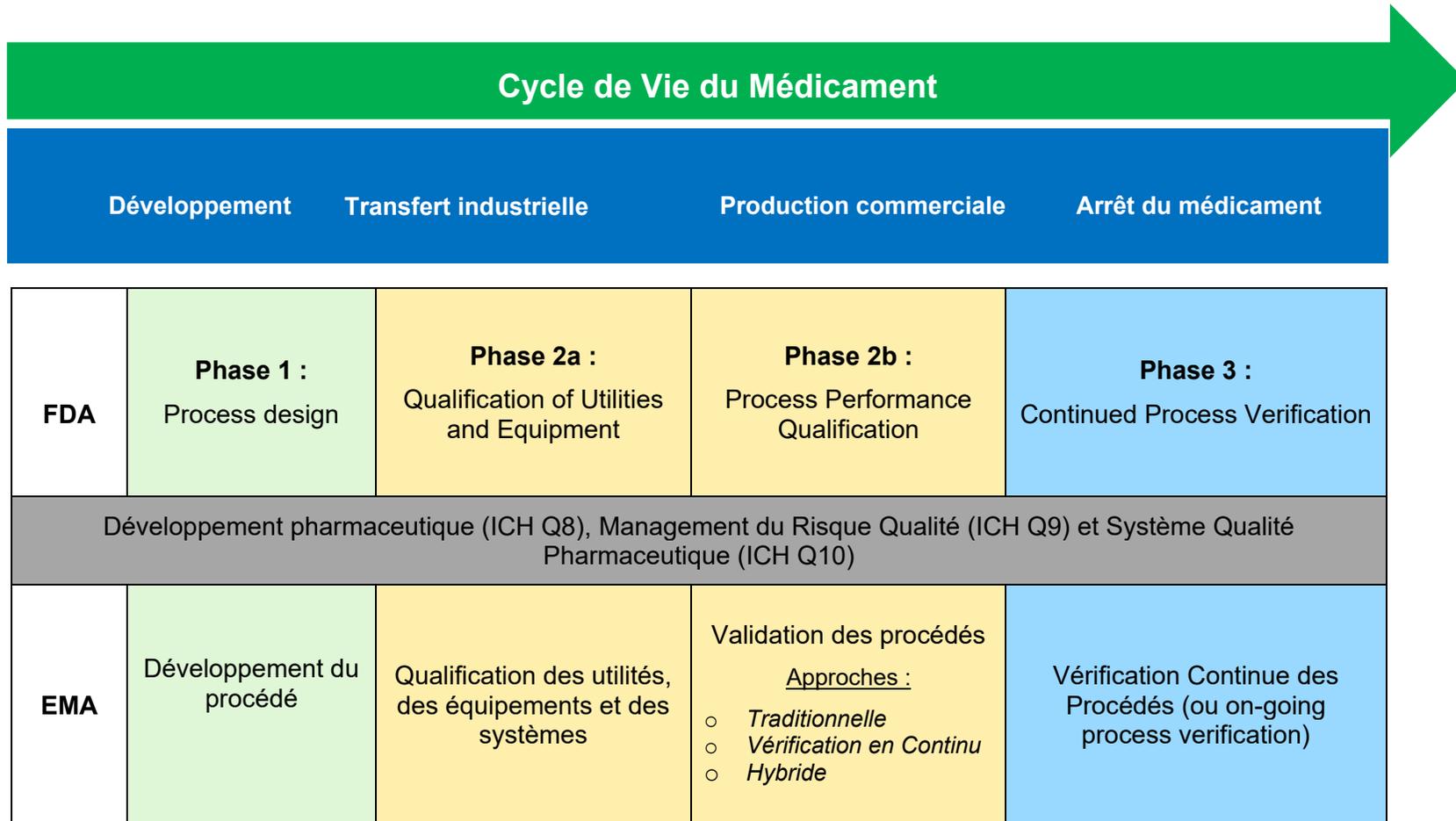
II.2.7.2 Agence Européenne du Médicament – Guidelines on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions” (2016)

L'Agence Européenne du Médicament a été créée en 1995 et son siège est au Pays-Bas depuis 2019. L'EMA contribue à protéger et à promouvoir la santé humaine et animale en évaluant et en contrôlant les médicaments au sein de l'Union européenne et de l'espace économique européen. La ligne directrice « Guidelines on process validation for finished products », publiée par l'EMA en 2016, fournit des directives sur la validation des procédés pour les produits pharmaceutiques. Elle détaille les éléments clés de la validation des procédés, tels que la qualification. Dans l'ensemble, la directive européenne est similaire à celle de l'américaine (34).

II.2.7.3 Comparaison entre les deux lignes directrices

La FDA et l'EMA ont des points communs en intégrant l'approche du cycle de vie de la validation des procédés en trois étapes, basée sur la science et le risque énoncés dans les ICH Q8, Q9, Q10. Les autorités réglementaires insistent sur la vérification continue des procédés, pour garantir le maintien sous contrôle des procédés, en analysant les données avant et après la libération des lots. De plus, les deux directives reconnaissent l'utilisation de nouvelles technologies émergentes telles que les technologies d'Analyses du Procédé (Process Analytical Technology – PAT) (20, 21). Cependant, malgré des similarités et des principes fondamentaux identiques basés sur l'approche du cycle de vie de la validation, il y a des différences. Tout d'abord, l'EMA nomme l'étape 3 « suivi en continu du procédé » ou « on-going process verification » alors que la FDA la nomme « continued process verification ». L'EMA exige un minimum de 3 lots consécutifs pour valider les procédés, tandis que la FDA indique que le nombre de lots doit être suffisant pour garantir une « confiance statistique ». L'EMA fournit moins de détails que la FDA, mais elle souligne la nécessité d'utiliser des outils statistiques pour parvenir à des conclusions concernant la variabilité et la performance du procédé. Enfin, le tableau 2 montre les différences terminologiques entre les référentiels américain ou européen (31, 32, 34).

Tableau 2: Approche du cycle de vie de la validation des procédés selon la FDA et l'EMA (31,32, 34).



Partie III : La validation des procédés

III.1 Définition et types de validation

Il y a plusieurs définitions de la validation qui proviennent d'autorités ou de guides réglementaires. La définition la plus fréquemment rencontrée provient du glossaire du guide des BPF qui définit la validation comme "un programme documenté qui apporte un haut degré d'assurance qu'un procédé spécifique, une méthode ou un système, fournira de manière régulière un résultat conforme à des critères prédéterminés" (20).

La validation se divise en cinq activités (20) :

- Validation des procédés de fabrication ;
- Validation du conditionnement ;
- Validation des méthodes d'analyse ;
- Validation du nettoyage ;
- Validation des systèmes informatisés.

Pour la validation des procédés, il y a différentes approches (20) :

- Traditionnelle incluant la validation prospective, simultanée et rétrospective ;
- Vérification en continu des procédés ;
- Hybride ;
- Suivi en continu du procédé tout au long du cycle de vie du médicament.

III.1.1 Approche Traditionnelle : une méthode empirique

Cette méthode de validation traditionnelle assure, de manière empirique, la qualité par un système de Qualité par les Test (QbT), représenté par la figure 9 (44).

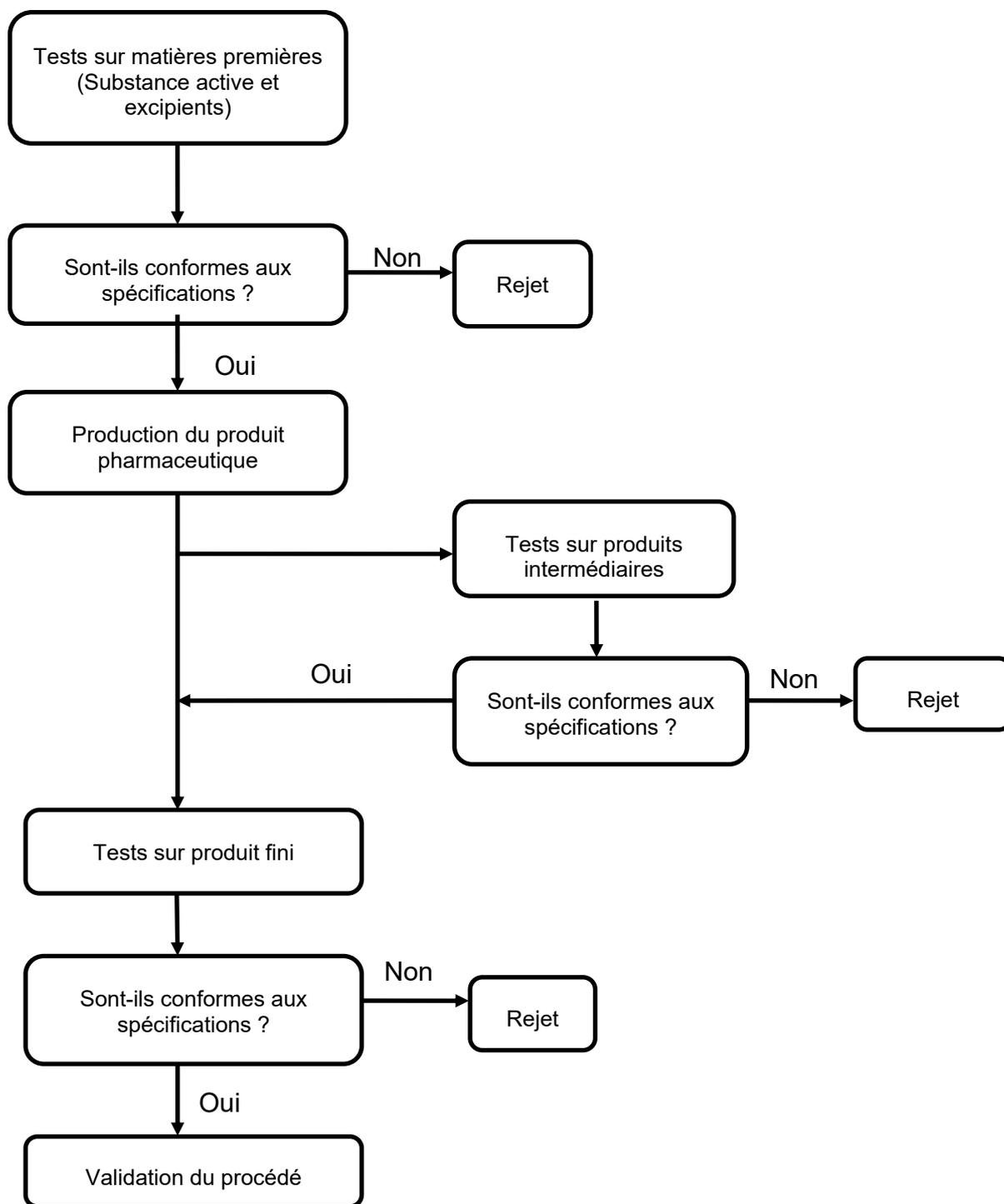


Figure 9: Schéma de la Qualité par les Tests (44).

Ce système QbT est basé sur une série d'étapes, qui impliquent des tests soit physico-chimiques soit microbiologiques sur les matières premières (substance active et excipients), les produits intermédiaires en cours de fabrication et les médicaments afin d'assurer la qualité. Les médicaments ne peuvent être utilisés pour la fabrication ou être mis sur le marché que lorsque toutes les spécifications, proposées et justifiées par le fabricant, sont respectées et approuvées par les autorités réglementaires.

Dans le cas contraire, elles doivent être retraitées. Généralement, les causes profondes de l'échec ne sont pas bien comprises en raison de la mauvaise compréhension du procédé de fabrication et de l'incertitude quant à l'impact des caractéristiques des substances sur le profil du produit cible. Par conséquent, les fabricants connaîtront une perte continue des produits jusqu'à ce que les causes profondes soient comprises et traitées ou que les autorités réglementaires approuvent un élargissement des spécifications pour accepter les lots fabriqués. Les fabricants ne sont pas autorisés à apporter des modifications aux procédés de fabrication si une demande de dépôt d'un supplément n'est pas approuvée auprès des autorités réglementaires.

L'approche traditionnelle ne fait pas de liens directs entre les caractéristiques du médicament et les paramètres de procédés de l'équipement, ce qui empêche l'amélioration continue du procédé de fabrication. Pour résumer, la qualité des médicaments et la performance d'un procédé sont définies par un nombre important de tests et de spécifications.

Selon le moment où la validation est réalisée par rapport à la production de routine, plusieurs types de validations existent :

III.1.1.1 Validation Prospective

La validation prospective est exécutée avant la production de routine des médicaments destinés à la vente, mais dans des conditions de routine. Elle est initiée lors de l'introduction d'un nouveau médicament ou s'il y a une modification significative dans le procédé de fabrication qui a un impact sur la qualité du médicament. Le but est de prouver avec la fabrication, généralement un minimum de 3 lots, que le procédé permet de produire un médicament conforme aux spécifications requises.

Selon l'annexe 15 des BPF, le protocole de validation doit comporter différents éléments (20) :

- Brève description du procédé ;
- Résumé des étapes critiques du procédé (CPP) et des attributs qualité critiques du médicament (CQA) ;
- Liste des équipements/installations à utiliser et leur statut d'étalonnage ;
- Liste des méthodes d'analyses ;
- Contrôles en cours de fabrication proposés avec leurs spécifications ;
- Tests supplémentaires à pratiquer et leurs spécifications ;
- Plan d'échantillonnage ;
- Méthode d'enregistrements et d'évaluations des résultats ;
- Processus de libération et certification des lots.

III.1.1.2 Validation Simultanée

La validation simultanée est effectuée en même temps que la production de routine des lots destinés à la vente. Elle peut être utilisée en complément de la validation prospective, en particulier lorsqu'un procédé est complexe ou sujet à des changements fréquents. Elle peut également être utilisée comme alternative à la validation prospective lorsqu'on manque de données historiques. Elle est réalisée dans des circonstances exceptionnelles, justifiée par des bénéfices significatifs pour le patient. La FDA définit les différentes situations où cette validation peut être appliquée (31) :

- Pour la production d'un nombre limité de lots pour une étude clinique ou pour des médicaments orphelins ;
- Pour la production de lots d'un procédé complexe multi-étapes et long ou d'une demande de marché limitée.

Dans le cadre d'une de ces situations, la validation de procédé peut être réalisée durant la production de routine. Cependant, une justification doit être établie,

documentée et de nombreux contrôles en cours de procédé et tests sur le médicament doivent être ajoutés au plan d'échantillonnage (34).

III.1.1.3 Validation Rétrospective

La validation rétrospective consiste à évaluer des médicaments dits « anciens » déjà commercialisés sur le marché. Elle est utilisée pour les procédés bien établis qui n'ont subi aucun changement majeur susceptible d'affecter la qualité du médicament. Cette méthode nécessite l'analyse d'un nombre suffisant de lots. L'objectif étant d'obtenir la quantité suffisante de données afin de démontrer que le procédé reste sous contrôle. Cependant, les autorités réglementaires ne considèrent plus cette méthode comme acceptable puisque toutes les actions de validation s'inscrivent dans une logique de suivi en continu du procédé tout au long du cycle de vie (20).

Auparavant, la qualité par la méthode de tests (QbT) était le seul moyen de garantir la qualité des médicaments. À la suite de nombreux rappels de lots dus à un manque de maîtrise de la qualité des médicaments par les industriels, la FDA a introduit la notion QbD en 2002 dans son rapport "Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century : A Risk-Based Approach". Cette approche a ensuite été adoptée par l'industrie pharmaceutique. La réglementation de la qualité subit une transformation significative grâce à l'avènement du concept de QbD, qui implique un passage d'un processus empirique à une approche plus scientifique et axée sur les risques.

III.1.2 Nouvelles approches de la validation de procédé

La validation des procédés est désormais considérée comme un « fil rouge » grâce à un suivi et à une amélioration continue du procédé. Cette nouvelle approche provient de nouveaux textes tels que les nouvelles directives de la FDA et de l'EMA sur la validation des procédés, les éléments des ICH Q8, Q9 et Q10 et les cGMP. Cette nouvelle démarche de validation est construite au sein de grandes étapes détaillées dans cette partie.

III.1.2.1 Démarche Quality by Design - la Qualité par Conception

Ce concept a été introduit, dans les années 1990, par Joseph Juran, un des pionniers de la qualité, dans son livre *Quality by Design*. Il développe “la trilogie Juran”, également connue sous le nom de trilogie de la qualité, qui est une méthode qui comprend le parcours global de la gestion de la qualité à travers la planification de la qualité, le contrôle de la qualité et l’amélioration de la qualité. D’après Juran, la majorité des problèmes qualité sont liés à la conception des médicaments. Même si de nombreux tests sont effectués pour en vérifier la qualité, un médicament mal conçu présente une efficacité et une sécurité faibles. Par conséquent, la méthode QbD commence par reconnaître que l’amélioration de la qualité ne peut être obtenue simplement qu’en augmentant le nombre d’analyses. Pour éviter les problèmes de qualité et minimiser les risques, Juran préconisait une approche de qualité par la conception qui implique une compréhension approfondie du médicament et de son procédé de fabrication dès l’étape de conception. Selon lui, cette approche permet de s’assurer que le médicament est conçu pour répondre aux besoins et aux attentes du client.

Le Quality by Design (QbD), selon l’ICH Q8, est “une approche systématique au développement, basée sur la science et la gestion des risques qualité, qui débute par des objectifs prédéfinis et souligne la compréhension du produit, du procédé de fabrication et du processus de contrôle” (25).

La méthodologie QbD a pour but de fournir des médicaments sûrs et efficaces au patient. Elle aboutit à une meilleure compréhension du médicament et du procédé ce qui :

- Renforce les connaissances scientifiques tout au long du cycle de vie du médicament ;
- Améliore la qualité du médicament et la robustesse du procédé ;
- Facilite le transfert de technologie et la validation des procédés ;
- Supporte les soumissions et demandes réglementaires.

L’approche QbD prend en compte l’ensemble du cycle de vie du médicament, défini dans l’ICH Q8 comme « toutes les phases de la vie d’un médicament, du

développement initial à la commercialisation jusqu'à l'arrêt du médicament », illustré dans l'annexe 1.

De plus, il est nécessaire que chaque étape du processus de développement soit basée sur la gestion des risques (ICH Q9) pour avoir une plus grande maîtrise du produit et du procédé ainsi qu'améliorer les connaissances (35). La figure 10 représente la relation entre les éléments nécessaires à une démarche du QbD et la gestion des risques qualité (35).

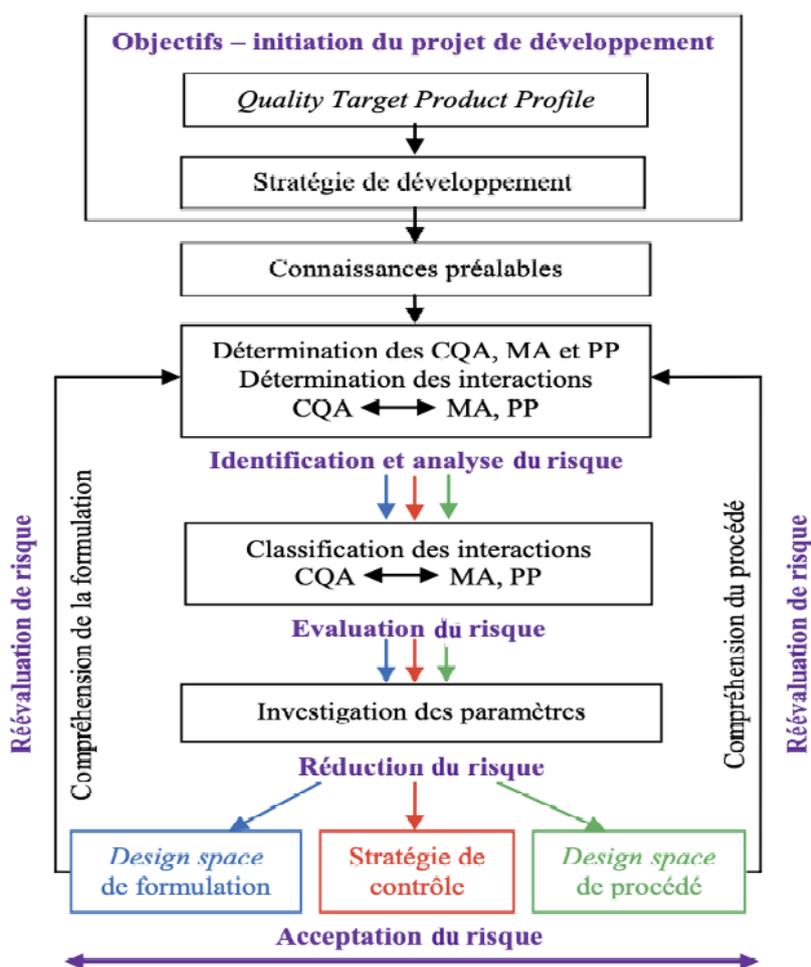


Figure 10: Relation entre les éléments du Quality by design et la gestion des risques qualité (35).

III.1.2.2 Éléments du Quality by Design

Lors du développement d'un médicament selon l'approche QbD (36, 37), il est nécessaire d'inclure plusieurs éléments clés, représentés sur la figure 11 (37), tels que le profil de produit cible de qualité (aussi appelé Quality Target Product Profil-QTPP) et les attributs qualité critiques (aussi appelés Critical Quality Attributes - CQA). La stratégie de contrôle s'appuie aussi sur l'identification des paramètres critiques du procédé (Critical Parameters Process - CPP) et des attributs critiques matières qui sont susceptibles de modifier négativement les CQA. Cette stratégie consiste à déterminer s'il y a à priori un lien entre les éléments du procédé et les CQA du médicament. Pour mettre en œuvre le QbD, il est essentiel de comprendre et de maîtriser les sources de variabilité et le procédé de fabrication basés sur les risques tel que défini dans les ICH Q8, Q9 et Q10.

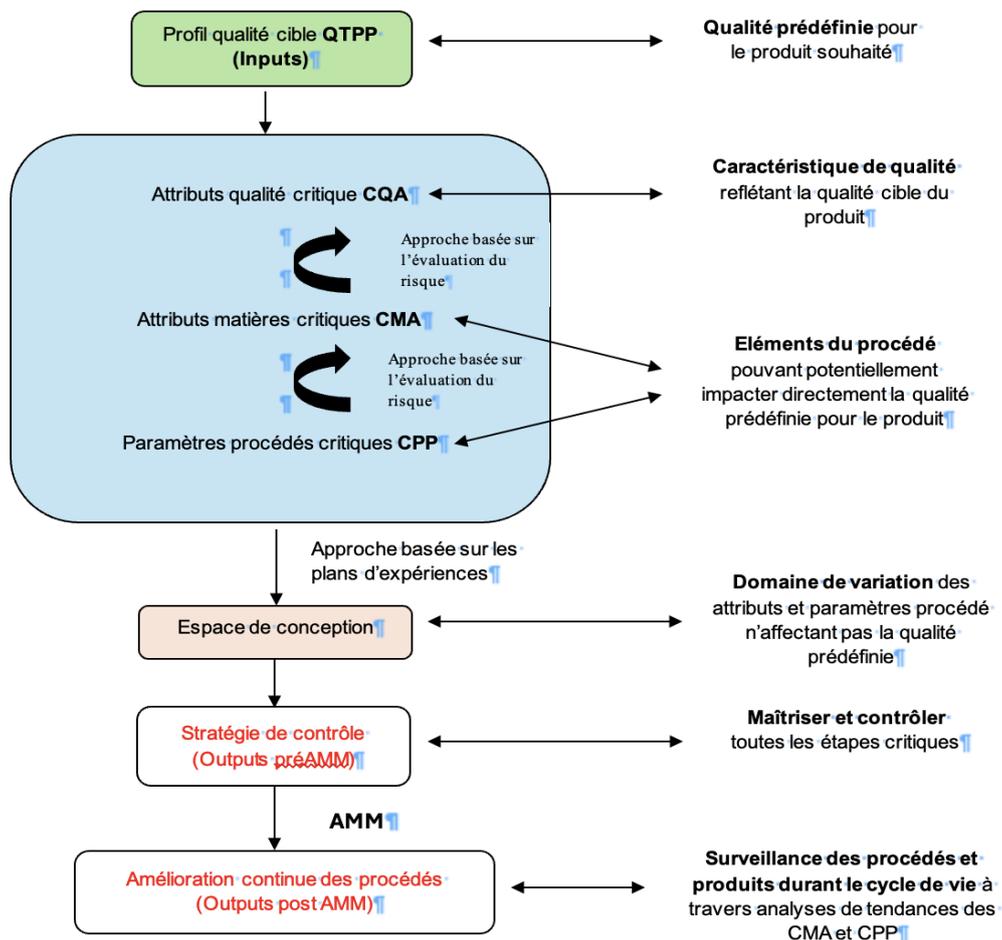


Figure 11: Les différents éléments du Quality by Design (37).

III.1.2.2.1 Profil de produit cible de qualité - Quality Target Product Profil

La première étape est de construire le Profil Qualité Cible du produit (QTPP). Il est défini dans l'ICH Q8 comme un élément clé et stratégique qui constitue la base du développement du médicament (25). C'est une description prospective et dynamique des exigences relatives au médicament. L'identification du QTPP doit être basée sur une approche scientifique pour répondre aux besoins du patient (qualité, efficacité et sécurité) (38).

Les informations à inclure dans le QTPP sont :

- Forme pharmaceutique ;
- Voie d'administration ;
- Données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ;
- Dosage ;
- Stabilité ;
- Type de conditionnement ;
- Profil de sécurité du médicament (attributs qualité).

Le QTPP énumère les éléments essentiels pour fournir la qualité attendue du médicament (efficace et sûr). Le QTPP peut être modifié et affiné à mesure que les données sur le développement du médicament évoluent. Par exemple, pour une forme injectable ou une forme sèche, les concentrations à soumettre ne sont achevées qu'à la fin des études cliniques de phase 3. Le QTPP doit être finalisé à un stade avancé de la conception du procédé, avant la qualification du procédé.

La figure 12 montre un exemple de QTPP pour une solution injectable (39, 67).

Éléments du QTPP	Cible	Justification
Forme pharmaceutique	Solution injectable	Exigence d'équivalence pharmaceutique : même forme galénique
Voie d'administration	Injection unique par voie intramusculaire	Exigence d'équivalence pharmaceutique : même voie d'administration
Dosage	Concentration (X mg/mL) par flacon	Exigence d'équivalence pharmaceutique : même dosage
Stabilité	Durée de conservation au minimum : 24 mois	Exigence pharmaceutique : équivalent ou supérieure qu'à l'étape de Recherche et développement
Conditionnement primaire	Flacon verre type I translucide à contenance X mL avec bouchon caoutchouc type I et capsule flip-off dans un emballage carton	Pour assurer la durée de conservation et l'intégrité du médicament pendant l'expédition
Attributs qualité du médicament	Apparence (contamination particulaire, couleur)	Exigences de la Pharmacopée Européenne pour préparation parentérale
	Identification	Exigences de la Pharmacopée Européenne pour préparation parentérale
	Volume extractible	Exigences de la Pharmacopée Européenne pour préparation parentérale
	pH	Exigences de la Pharmacopée Européenne pour préparation parentérale
	Osmolalité	Exigences de la Pharmacopée Européenne pour préparation parentérale
	Produits de dégradations et impuretés	Exigences de la Pharmacopée Européenne pour préparation parentérale

Éléments du QTPP	Cible	Justification
	Stérilité	Exigences de la Pharmacopée Européenne pour préparation parentérale
	Bioburden	Exigences de la Pharmacopée Européenne pour préparation parentérale
	Endotoxines bactériennes	Exigences de la Pharmacopée Européenne pour préparation parentérale
	Test d'intégrité de l'étanchéité des flacons	Exigences de la Pharmacopée Européenne pour préparation parentérale

Figure 12: Exemple d'un Profil Cible de la Qualité Produit (39, 67).

III.1.2.2.2 Attributs Qualité Critiques - Critical Quality Attributes

La deuxième étape est de définir les attributs qualité critiques (CQA). Selon l'ICH Q8, « un attribut qualité critique est une propriété ou caractéristique physique, chimique, biologique ou microbiologique d'un produit fini, devant se situer dans une limite, un intervalle ou une distribution appropriée pour garantir la qualité attendue du produit » (25). Les attributs qualité définissent l'identité, la pureté, la puissance, la stabilité et la sécurité du médicament. Ils sont à l'origine des limites de spécifications.

- L'identification et la classification des Attributs Qualité (QA) attendus pour le patient.

Les QA sont associés à la qualité de la substance active, des excipients, des produits intermédiaires et du médicament.

Les QA sont identifiés sur la base :

- Du Profil Qualité Cible du Produit ;
- Des données issues de la littérature scientifique, des études précliniques et cliniques et de développement ;
- De l'expérience du fabricant ;
- Des spécifications de contrôle.

Les QA sont classés dans les catégories suivantes :

- Caractéristiques physico-chimiques (ex. dosage du produit, pH, osmolalité, volume extractible) ;
- Caractéristiques microbiologiques (ex. biocharge microbiologique, endotoxines, stérilité).

- La détermination des CQA au travers d'une évaluation de risque des QA vis-à-vis de l'efficacité et/ou de l'innocuité du médicament sur le patient.

Le risque est évalué pour chaque QA identifié, comme représenté sur la figure 13 (35). La nature critique de certains QA est évidente (ex. la biocharge microbiologique, la stérilité, les endotoxines) car leur impact sur l'efficacité et l'innocuité (E/I) est connu et documenté par les textes réglementaires.

Pour les autres attributs, ils devront faire l'objet d'une évaluation du risque. Cette évaluation est réalisée par des outils d'analyse de risque en lien avec l'ICH Q9. Cette analyse de risque, l'une des plus utilisées est l'AMDEC, est fonction de l'impact du CQA sur le patient (impact sur la sécurité et/ou l'efficacité) et l'occurrence du CQA à sortir de ses limites d'acceptation au travers des connaissances actuelles (incertitude de l'impact).

Les CQA sont des attributs qui reflètent directement la qualité du médicament. Ils doivent être déterminés à un stade avancé de la conception du procédé, avant la qualification du procédé.

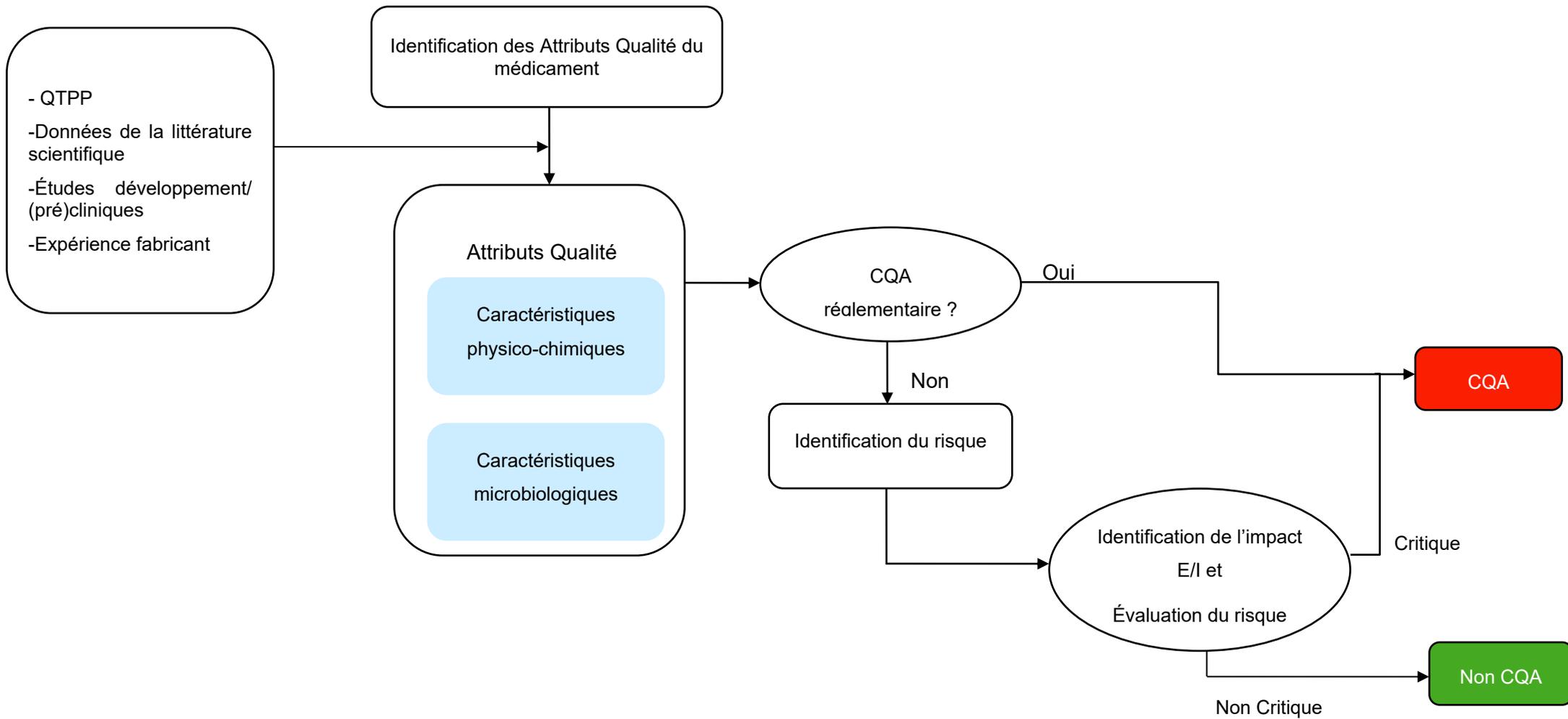


Figure 13: Identification et évaluation de la criticité des attributs qualité (35).

III.1.2.2.3 Attributs Matières Critiques

Un Attribut Matière (MA) regroupe l'ensemble des caractéristiques liées aux matières entrantes (matières premières, excipients) et aux produits intermédiaires utilisés (40). Un attribut matière critique (CMA) est une propriété ou une caractéristique physique, chimique, biologique ou microbiologique d'une matière entrante qui doit se situer dans une limite, une plage ou une distribution appropriée pour garantir la qualité désirée du médicament. Par exemple, il peut s'agir de la pureté microbiologique et de la stabilité chimique d'une matière.

III.1.2.2.4 Paramètres Procédés Critiques

Un Paramètre Procédé (PP) est une variable d'entrée ou condition de procédé de fabrication qui peut être directement pilotée par le procédé. Les paramètres sont physiques ou chimiques (ex : vitesse et temps d'agitation ; température ; pression ; débit ; ...). Un Paramètre Procédé Critique (CPP) est un paramètre procédé dont la variabilité a un impact sur un CQA (25). Par conséquent, il doit être suivi ou contrôlé afin de garantir que le procédé délivre un médicament de qualité attendue. Par exemple, il peut s'agir de la vitesse et de la durée d'agitation ou de la température.

III.1.2.2.5 Relation entre CMA, CPP et CQA

Les CQA sont fonction des CMA (matières entrantes) et des CPP (paramètres procédés). La figure 14 montre la relation entre les CMA et les CPP avec les CQA du médicament au travers d'un procédé de fabrication (41).

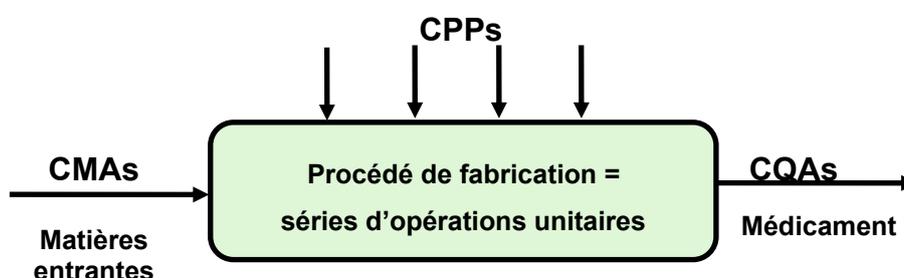


Figure 14 : Relation entre les CMAs et les CPPs des matières entrantes avec les CQAs des médicaments (41).

L'ICH Q8, en lien avec l'ICH Q9, préconise l'utilisation d'une analyse du risque pour effectuer l'identification et l'évaluation des CMA et CPP. L'un des plus utilisés, avec l'AMDEC, est le diagramme d'Ishikawa.

- Diagramme d'Ishikawa

Un diagramme d'Ishikawa, représenté ci-dessous sur la figure 15, est un outil de résolution de problème permettant de visualiser les causes potentielles qui peuvent impacter les CQA du médicament. Il utilise la technique des 5M (Matière, Main d'œuvre, Milieu, Méthode et Matériel) (25).

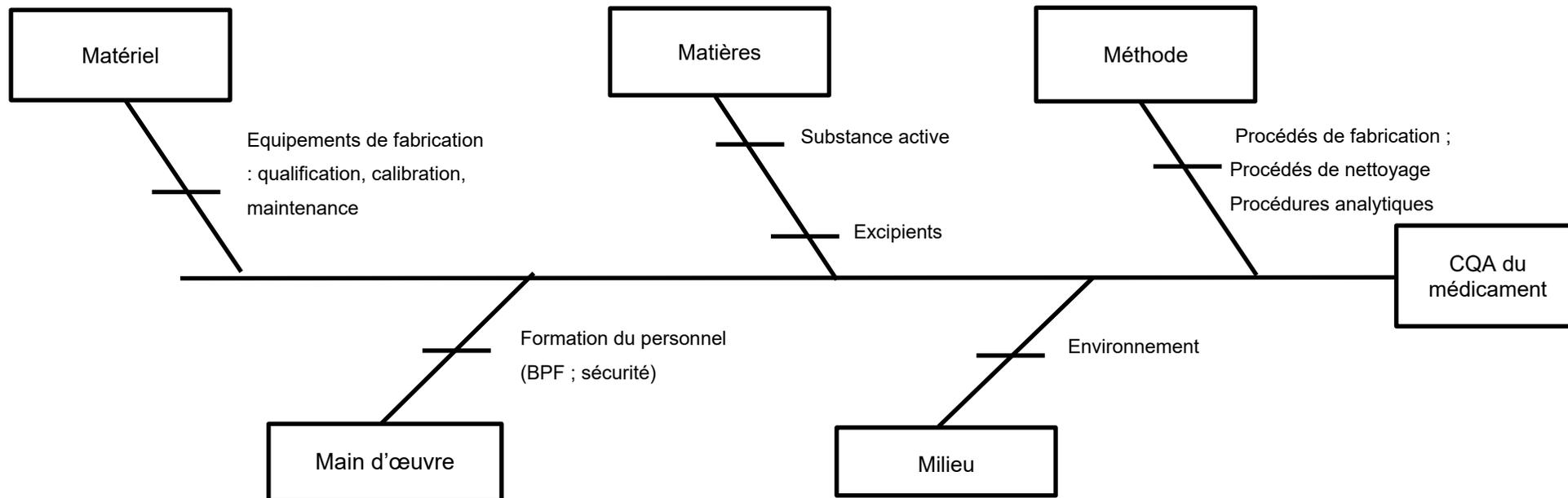


Figure 15: Exemple d'un diagramme d'Ishikawa (25).

Ce diagramme est ensuite utilisé pour évaluer la criticité des MA et des PP. Un arbre décisionnel pour la classification des paramètres procédés (PP) et des attributs matières (MA) est présenté sur la figure 16.

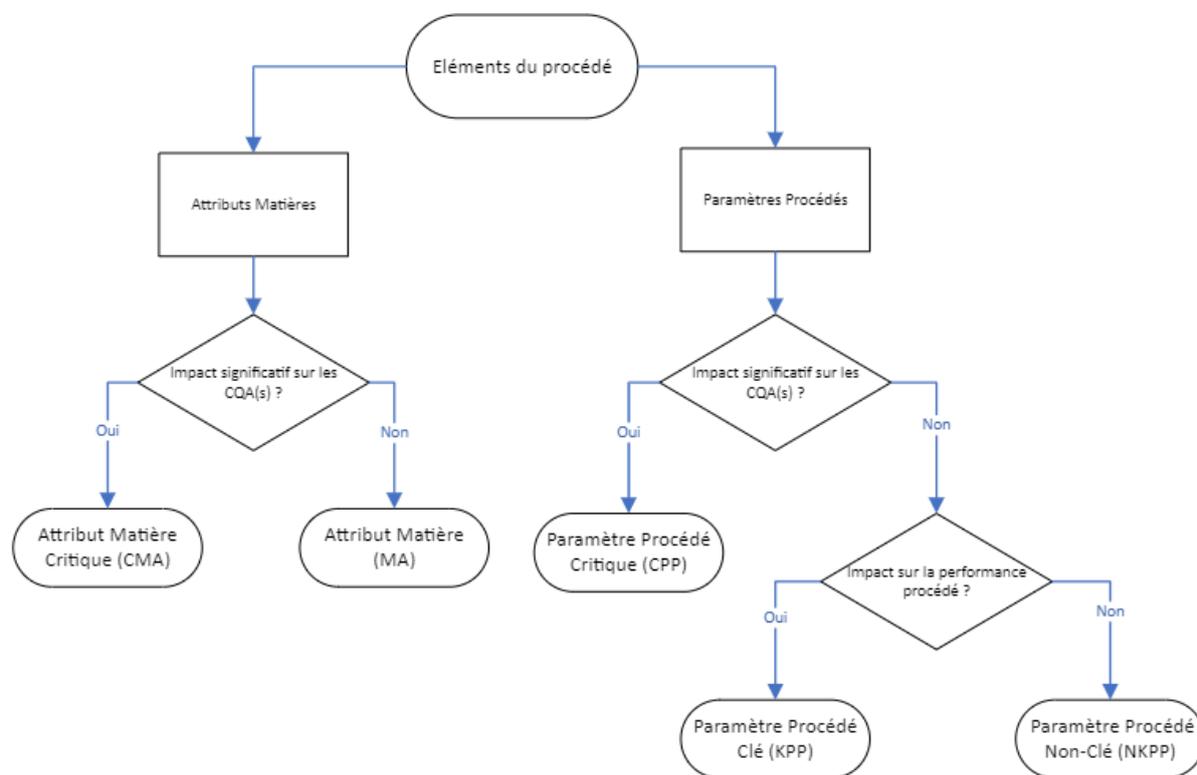


Figure 16: Arbre décisionnel pour la classification des Paramètres Procédés et Attributs Matières.

*un Paramètre Clé (KPP) se définit comme un paramètre qui doit être maintenu dans une plage étroite et qui est essentiel pour assurer la performance du procédé (42).

**un Paramètre Non-Clé (NKPP) se définit comme un paramètre facilement contrôlable sans impact sur la qualité du médicament et la performance du procédé dans des limites étendues (43).

Un exemple de détermination des paramètres critiques d'un procédé de fabrication est développé dans la partie IV (IV.3).

Si l'analyse de risque ne permet pas de déterminer de manière adéquate les liens entre les CQA, CPP et CMA, ainsi que leur criticité, il est essentiel de recueillir des données en utilisant des outils tels que les plans d'expériences.

- Plans d'expériences

Deux grandes approches coexistent, l'approche qui consiste à étudier un facteur unique (OFAT) et l'approche par plans d'expériences statistiques multifactoriels (DoE).

Traditionnellement, le développement et l'optimisation des produits pharmaceutiques ont été effectués en utilisant l'approche « One Factor at a Time » (OFAT). Cette approche consiste à modifier un seul paramètre dans une plage appropriée tandis que les autres facteurs sont maintenus constants. Ainsi, elle requiert un grand nombre d'expériences pour permettre l'optimisation et ne permet pas d'évaluer l'existence d'une interaction entre les différents paramètres (43).

L'approche QbD préconise l'utilisation de plans d'expériences statistiques (DoE). Ils peuvent se définir comme un outil statistique qui permet de réaliser une suite ordonnée d'essais. Parmi les différents types de plans d'expériences, le plan factoriel est connu pour son efficacité dans les études multifactorielles. Il consiste à étudier l'influence de plusieurs facteurs sur un résultat, ainsi que leurs interactions mutuelles, en les faisant varier simultanément. Ainsi, des expériences bien planifiées fournissent les informations nécessaires pour évaluer comment les attributs qualité dépendent des facteurs d'entrée (44).

Les principaux avantages de l'approche DoE sont (44) :

- Informations exhaustives sur un nombre minimum d'expériences ;
- Réduction des coûts en termes de matériaux, de temps et de main-d'œuvre ;
- Étudier les effets individuellement en faisant varier simultanément tous les paramètres de fonctionnement ;
- Tenir compte de la variabilité des expériences, du procédé, des matériaux ;
- Capable de comprendre les interactions entre diverses variables ;
- Déterminer les plages d'acceptations des paramètres procédés critiques.

III.1.2.2.6 Espace de Conception (Design Space)

L'espace de conception est un élément important du QbD. L'ICH Q8 définit l'espace de conception comme « la combinaison et l'interaction multidimensionnelle des variables d'entrée (par exemple, les attributs matériaux) et des paramètres du procédé qui ont été démontrés pour fournir une assurance de la qualité » (25). Il est un espace où se concentre la compréhension approfondie des interactions entre les attributs critiques d'entrée (CMA et CPP) et leurs impacts sur les attributs critiques de sortie (CQA). Il est inclus entre l'espace de connaissance (domaine global exploré à travers les plans d'expériences, les modélisations réalisées et les connaissances préalables) et l'espace de contrôle (domaine dans lequel le procédé de fabrication est utilisé lors de la fabrication commerciale du médicament).

L'espace de conception est représenté dans la figure 17 ci-dessous.

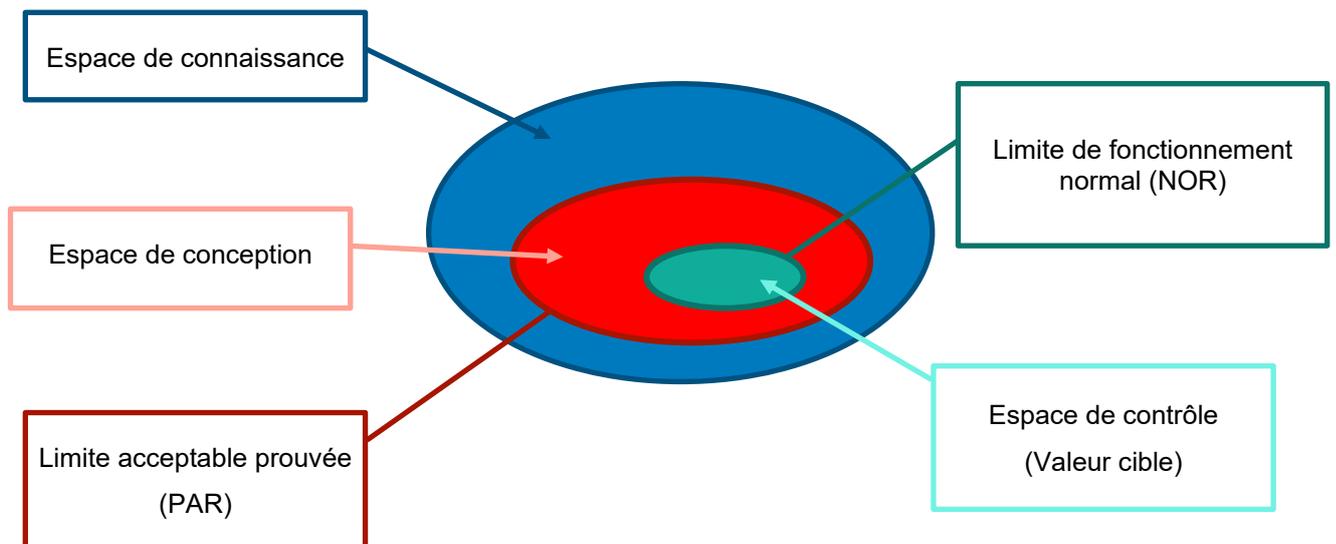


Figure 17: Interaction entre l'espace de connaissance, l'espace de conception et l'espace de contrôle.

L'espace de conception délimite des plages dans lesquelles les CPP et les CMA doivent être maintenus pour répondre aux critères de qualité souhaités. Ces limites de

l'espace de conception sont déterminées grâce aux résultats des plans d'expériences (PAR et NOR) (45).

- Limites Acceptables Prouvées (Proven Acceptable Range – PAR)

Dans l'ICH Q8, un PAR est un intervalle caractérisé d'un paramètre donné, pour lequel le fonctionnement au sein de cet intervalle conduit à un résultat conforme aux critères de qualité lorsque les autres paramètres sont maintenus constants (25).

- Limites normales de fonctionnement (Normal Operating Ranges – NOR)

Un NOR correspond à un intervalle autour des conditions cibles de fonctionnement qui contient une variabilité opérationnelle commune ou aléatoire (variabilité qui ne peut pas être toujours contrôlée) (34, 45). Le NOR prend en compte la variabilité opérationnelle incontrôlable réelle. Elles sont spécifiées dans les instructions de fabrication comme l'intervalle où un paramètre est maîtrisé tout en produisant un médicament conforme aux critères d'acceptabilité des CQA.

La figure 18, ci-dessous, représente les PAR et les NOR.

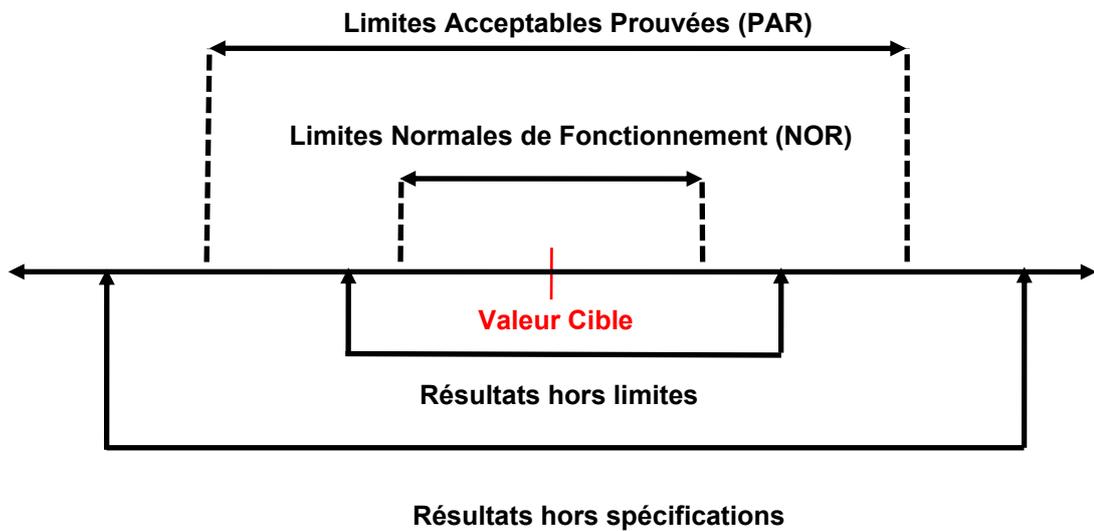


Figure 18: Représentation des limites acceptables prouvées et des limites normales de fonctionnement (34, 45).

Toute variation à l'intérieur de l'espace de conception ne sera pas considérée comme une modification et ne nécessitera pas de demande de « variation post-approbation ». En revanche, toute variation en dehors de cet espace de conception entraîne une modification et nécessitera un dépôt de « variation post-approbation » qui devra être communiquée aux autorités réglementaires.

Pour rappel, la « variation post-approbation » d'AMM permet d'apporter des modifications à un médicament après que celui-ci a été approuvé pour les autorités réglementaires. Ces variations peuvent être de différents types, tels que les changements dans la formulation, la modification du procédé de fabrication, la mise à jour des indications thérapeutiques.

Il est crucial de s'assurer que les CMA et CPP soient maintenus dans leurs plages d'acceptation pour garantir un médicament de qualité désirée. Pour ce faire, il est essentiel d'utiliser des outils d'analyses spécifiques, tels que la Technologie d'Analyse des Procédés (PAT).

- La Technologie d'Analyse des Procédés (PAT)

Selon la FDA, le PAT est défini comme « un système pour la conception, l'analyse et le contrôle de la fabrication grâce à des mesures en temps réel des attributs critiques de qualité et des paramètres critiques de performance des matières premières, des produits intermédiaires et du procédé afin d'assurer la qualité du produit fini » (47). L'approche PAT a pour objectif d'assurer une production de médicaments avec un haut degré de qualité en intégrant des outils de mesure en temps réel, ce qui permet un suivi continu et une optimisation des procédés de fabrication. Elle vise à améliorer la qualité des médicaments grâce à une meilleure compréhension et à une meilleure maîtrise du procédé tout en diminuant la variabilité. Le PAT constitue un élément clé de la stratégie de contrôle.

L'approche PAT utilise plusieurs types de capteurs et des outils d'analyse tels que :

- Des capteurs à usage unique pour la mesure du pH, de la température et de la pression ;
- Les techniques de spectrophotométrie (spectroscopie infrarouge proche ou Raman, par exemple) pour l'analyse de la composition chimique.

Ces outils ou capteurs peuvent être placés à différents endroits stratégiques de la ligne de production.

L'approche PAT permet d'acquérir et de collecter des données en temps réel. Ceci permet un ajustement automatique de l'équipement et offre une plus grande réactivité si les données ne sont pas conformes.

III.1.2.2.7 Stratégie de contrôle

La stratégie de contrôle couvre les phases du cycle de vie du médicament (de la phase de développement à la mise sur le marché). Elle consiste en un ensemble planifié de contrôles dérivés de la compréhension actuelle du médicament, du procédé et du système à l'aide d'une approche fondée sur les données et le risque (ICH Q10).

Les contrôles peuvent inclure les paramètres et attributs en lien avec :

- Les substances actives et les produits finis ;
- Les composants (matières premières) ;
- Les installations, les utilités et les équipements ;

- Les contrôles en cours de fabrication (incluant les contrôles environnementaux) ;
- Les spécifications et les méthodes associées (46).

La stratégie de contrôle permet de prendre des décisions fondées sur des données concernant tous les aspects du cycle de vie des médicaments, tout en préservant la sécurité, l'efficacité et la qualité pour le patient. Elle reflète les moyens de contrôler la qualité du médicament telle qu'elle est définie dans le QTPP par le biais de :

- Contrôles du site : ils fournissent l'assurance que le personnel est qualifié et formé, les équipements sont prêts à être utilisés et les activités sont documentées ;
- Contrôles matériaux : ils fournissent l'assurance que les matières premières sont aptes à être utilisées et que les produits intermédiaires peuvent être transformés pour obtenir un médicament de qualité requise ;
- Contrôles contamination : ils assurent que le risque de contamination microbiologique, virale, chimique, particulaire et croisée sont réduits pour protéger la qualité du médicament et la sécurité du patient ;
- Contrôles analytiques : ils veillent à ce que les méthodes d'analyses pour les contrôles à réception, en cours de fabrication (incluant les PAT) et à libération soient utilisées pour confirmer la qualité du médicament et des matières premières ;
- Contrôles procédés : ils garantissent la qualité du médicament et que les performances du procédé sont robustes à la variabilité normale des conditions d'exploitation et des matériaux ;
- Contrôles numériques : ils jouent un rôle de facilitateur en veillant à ce que tous les contrôles (site, matériaux, contamination, analytiques et procédés) soient interfacés numériquement les uns avec les autres dans le cadre de la cybersécurité et de l'intégrité des données.

La stratégie de contrôle consiste à mettre en place des moyens de contrôle afin de garantir la maîtrise du procédé et la qualité des médicaments fabriqués. Différentes méthodes sont utilisées, telles que les contrôles analytiques à libération pour les matières premières, les produits intermédiaires et finis ainsi que les contrôles en cours de fabrication (IPC) et les PAT pour surveiller le procédé.

Lors d'une approche QbD, les connaissances acquises lors des études de développement du médicament et du procédé, offrent la possibilité d'établir des contrôles plus ciblés tout au long du procédé de fabrication. Cette stratégie de contrôle peut inclure différents niveaux de contrôle, comme présenté sur la figure 19 (41).

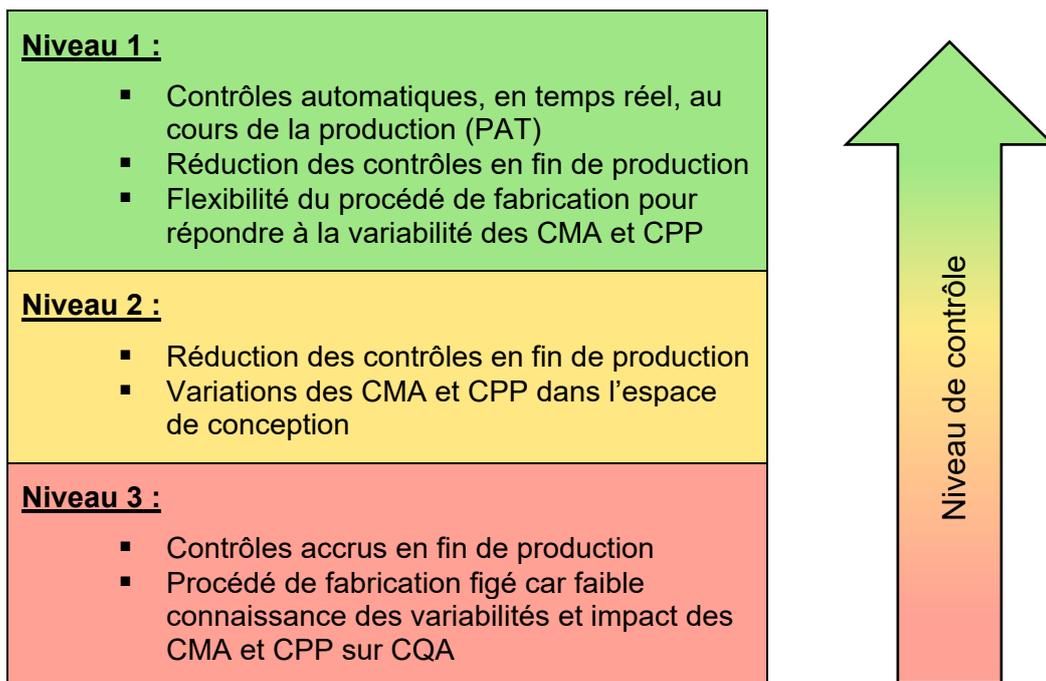


Figure 19: Les différents niveaux de contrôles (41).

Pour conclure, le tableau ci-dessous compare les deux approches (traditionnelle et QbD) utilisées pour la validation des procédés. Aujourd'hui, les autorités réglementaires préconisent d'utiliser la méthode Quality by Design, car elle permet une meilleure connaissance scientifique du procédé et du médicament, garantissant ainsi une qualité, une sécurité et une efficacité optimales pour le patient. Le tableau 3 montre la comparaison entre les méthodes traditionnelles et Quality by Design (44).

Tableau 3: Comparaison des méthodes traditionnelle et Quality By Design (44).

Aspect	Méthode traditionnelle	Méthode Quality by Design
Développement pharmaceutique	<ul style="list-style-type: none"> • Méthode empirique • Variation d'un seul paramètre par essai de formulation 	<ul style="list-style-type: none"> • Méthode systématique • Établissement d'un espace de conception pour varier plusieurs paramètres simultanément • Utilisation de plans d'expériences et d'outils PAT
Procédé de fabrication	<ul style="list-style-type: none"> • Fixe 	<ul style="list-style-type: none"> • Ajustable grâce à l'espace de conception
Contrôles du procédé	<ul style="list-style-type: none"> • Analyses hors-lignes avec de longs temps d'attente pour les résultats 	<ul style="list-style-type: none"> • Outils ou capteurs PAT en temps réel
Spécification du médicament	<ul style="list-style-type: none"> • Moyens primaires de contrôle basés sur les données de lots disponibles 	<ul style="list-style-type: none"> • Stratégie de contrôle globalisée, basée sur la qualité désirée du médicament
Stratégie de contrôle	<ul style="list-style-type: none"> • Contrôles du produit intermédiaire ou fini 	<ul style="list-style-type: none"> • Basée sur le risque • Libération en temps réel ou réduction des contrôles sur le médicament
Life cycle management	<ul style="list-style-type: none"> • Action corrective des problèmes 	<ul style="list-style-type: none"> • Action préventive • Amélioration continue dans l'espace de conception

III.1.2.3 Qualification du Procédé

La qualification du procédé consiste à évaluer l'étape 1 - espace de conception – du processus afin de déterminer si celui-ci est en mesure de produire de manière reproductible un médicament répondant aux critères de qualité requis.

Cette étape comporte deux éléments : la qualification des équipements ainsi que des utilités et la qualification de performance du procédé (PPQ) (31).

III.1.2.3.1 Qualification des équipements, locaux et utilités

Selon les BPF, la qualification est définie comme « l'opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus » (20).

La qualification des équipements, des utilités et des locaux pour la fabrication, le stockage et le contrôle des médicaments ou pour les essais cliniques doivent être préalablement qualifiés. Elle permet de prouver que les risques sont maîtrisés en démontrant que notre équipement est apte à être utilisé pour donner des médicaments conformes.

La qualification des équipements est représentée par le cycle en V, comme le montre la figure 19 où on peut voir visuellement la chronologie des étapes et le lien entre la partie gauche et la partie droite. On peut la dissocier en 2 parties :

- La partie gauche descendante du « V » pour la phase de conception (QC) avec la planification (cahiers des charges utilisateurs), les spécifications du besoin et la phase de fabrication de l'équipement avec les tests d'acceptation en usine (Factory Acceptance Test) et les tests d'acceptations sur site (Site Acceptance Test),
- La partie droite ascendante du « V » pour la phase de tests et de validation où elle comprend les protocoles et rapports de qualification : Qualification de l'installation (QI), Qualification Opérationnelle (QO) et Qualification de performance (QP) (49).

mêmes exigences que pour la production en routine, c'est-à-dire respecter les BPF, car si les lots sont acceptables, ils peuvent être mis sur le marché (50).

III.1.2.4 Vérification Continue des Procédés

La vérification continue des procédés (VCP) est exigée d'une part dans l'approche de validation définie par la FDA dans le « Guidance for Industry : Process Validation » et d'autre part par l'EMA dans la « Guideline on Process Validation ; Annex 15 : Qualification and Validation ». Elle correspond à l'étape 3 de la validation des procédés selon la nouvelle démarche Quality by Design. Elle commence après la réussite de la qualification de performance. C'est un système qualité de surveillance de l'état validé du procédé tout au long du cycle de vie du médicament (51).

La VCP est construite à partir des études de caractérisation (phase 1) et des éléments de validation initiale (phase 2) pour garantir et comprendre les connaissances sur le médicament et le procédé. Le principe repose sur un programme de collecte et d'analyse des données relatives à la qualité du médicament et aux performances du procédé permettant de surveiller la variabilité intra-lots et inter-lots. Cela permet de détecter et de corriger de manière proactive la variabilité. Ce programme implique également le suivi des événements qualité tels que la gestion des anomalies et les changements, les résultats hors spécifications (OOS) et hors tendances (OOT).

La vérification continue ou suivi en continu du procédé est constituée de deux phases (31,34) :

- Phase 3a : Vérification Initiale du Procédé (VIP)

Il s'agit d'une phase initiale qui intervient au début de la fabrication commerciale. Cette phase s'applique aux nouveaux procédés validés ou aux changements majeurs apportés sur le procédé. Cette phase 3a permet une accumulation de données nécessaires afin d'améliorer la connaissance du procédé. Ces données collectées, bien que limitées en nombre, sont utilisées pour calculer les limites de contrôle.

Une fois, la stabilité du procédé démontrée, le passage entre les phases 3a et 3b « vérification continue du procédé » peut débuter. La transition entre les deux phases

s'effectue lorsque le nombre de données collectées, environ 30 lots, devient significatif pour recalculer les limites de contrôles.

- Phase 3b : Vérification Continue du Procédé (VCP)

Il s'agit de la phase de surveillance à long terme de la fabrication commerciale, qui se poursuit tout au long du cycle de vie du médicament ou jusqu'à ce que des changements majeurs soient apportés. Ces changements majeurs nécessiteront une réévaluation de la stratégie de maîtrise des procédés et une éventuelle réexécution du procédé (phase 2b). Les limites de contrôle, définies lors de la phase 3a, sont utilisées pour évaluer la maîtrise du procédé.

Au fur et à mesure des connaissances supplémentaires acquises grâce à la surveillance, les paramètres procédés surveillés peuvent être :

- Soit retirés :
 - Si suffisamment de données ont été collectées ;
 - Si la surveillance du paramètre n'apporte pas de valeur ajoutée en ce qui concerne la mise sous contrôle du procédé et sa performance ;
 - Si un contrôle automatique (PAT) du paramètre a été mis en place.
- Soit ajoutés :
 - S'ils sont identifiés comme pertinents durant l'étape VIP ;
 - Si la connaissance et la compréhension du procédé évoluent ;
 - S'ils sont considérés comme favorables à l'introduction d'un changement du procédé.

La figure 21 représente une vue d'ensemble du programme de la VCP pour les anciens et nouveaux médicaments (33).

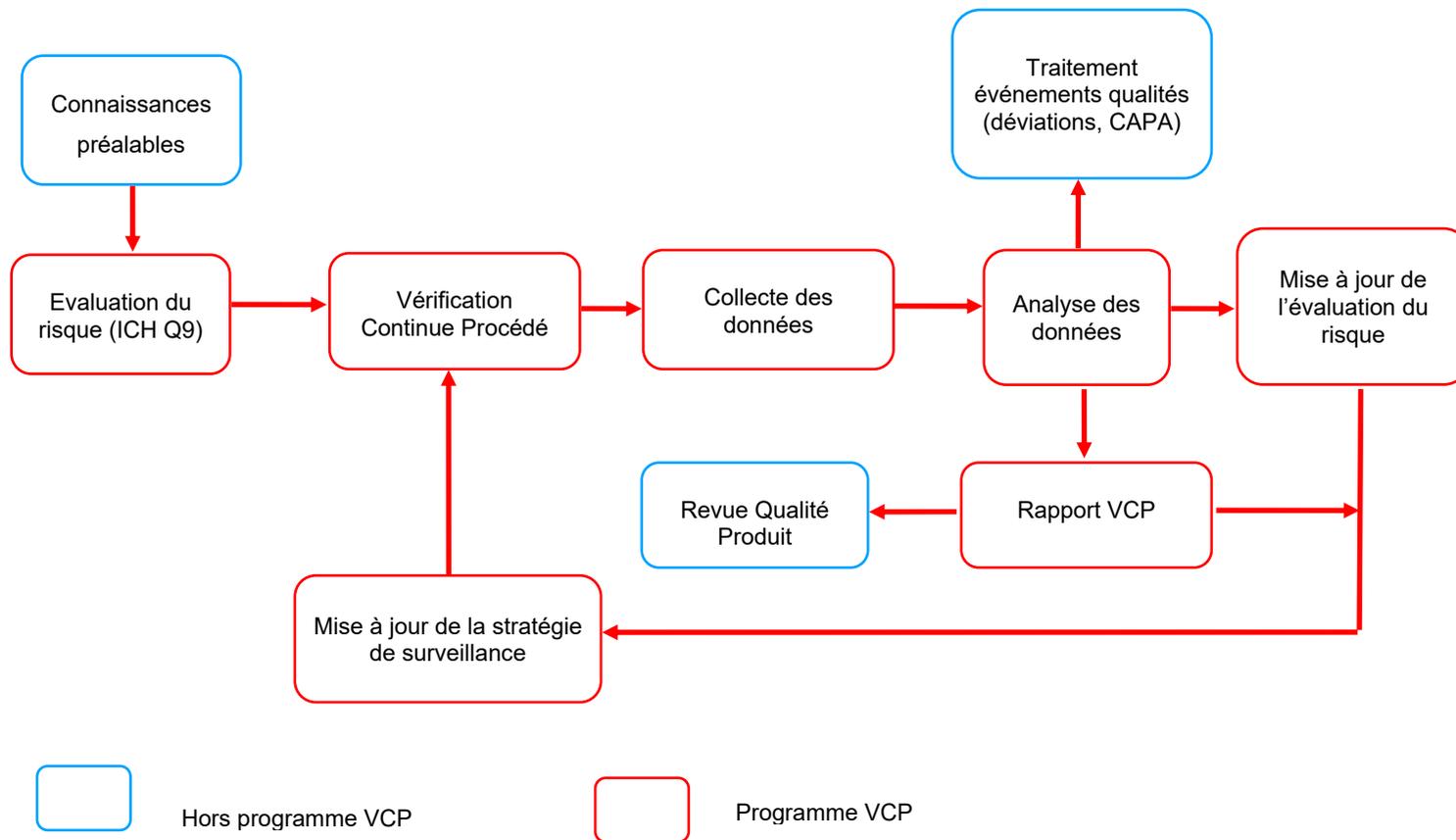


Figure 21: Une vue d'ensemble du programme de la Vérification Continue des Procédés (33).

III.2 Documentation

Les BPF décrivent que « les éléments clefs de la qualification et de la validation doivent être clairement définis et documentés ». C'est la raison pour laquelle un système documentaire doit être mis en place pour décrire, contrôler et enregistrer les activités impactant directement ou indirectement la qualité du médicament. Parmi les documents cités dans les BPF, nous retrouvons un plan directeur de validation, un protocole de validation et un rapport de validation (20).

- **Plan Directeur de Validation**

Le plan directeur de validation (PDV) est un document destiné à décrire les activités d'un site, leur organisation et leur approche ainsi que la stratégie de la validation. Pour les instances réglementaires, il doit contenir « au minimum les informations sur les éléments suivants :

- La politique de qualification et de validation ;
- La structure organisationnelle incluant les rôles et responsabilités ;
- Le récapitulatif des installations, des équipements, des systèmes et des procédés du site ainsi que leur statut de qualification et de validation ;
- La maîtrise des changements et de la gestion des déviations ;
- Les recommandations pour la détermination des critères d'acceptation ;
- Les références aux documents ;
- La stratégie de qualification et de validation ainsi que la « requalification ».

- **Protocole de Validation**

Le protocole de validation (PV) consiste à définir les conditions opératoires et les critères d'acceptabilité pour permettre de conclure à la validation d'un procédé ou système. Il doit définir les systèmes, les attributs et les paramètres critiques ainsi que leurs critères d'acceptation associés.

- **Rapport de Validation**

Le rapport de validation (RV) a pour but de retranscrire puis d'analyser les résultats, les anomalies, les modifications éventuelles et de statuer sur la conformité de la validation.

III.2.1.1 Maîtrise Statistique des Procédés

La Maîtrise Statistique des Procédés (MSP) est définie comme « un ensemble d'actions pour évaluer, régler et maintenir un processus de production en état de livrer tous ses produits conformes aux spécifications retenues » selon la norme NF X 06-030. La MSP est une composante essentielle à l'assurance de la qualité, reposant sur l'idée que pour améliorer la qualité des médicaments, il faut contrôler et maîtriser les sources de variabilités dans le procédé de fabrication plutôt que de se concentrer uniquement sur l'inspection du produit final. La MSP s'intègre dans une démarche d'amélioration continue de la qualité et implique l'utilisation d'outils tels que les cartes de contrôle et les indices de capabilité pour surveiller et évaluer les performances des procédés de fabrication (52). Avant de détailler et d'utiliser les deux outils de la MSP, il est primordial de vérifier la normalité pour la distribution des données.

III.2.1.1.1 Vérification de la normalité

La vérification de la normalité de la distribution des données est un prérequis pour réaliser les cartes de contrôle et les études de capabilité.

La loi normale ou loi de Laplace-Gauss est une loi de probabilité permettant de décrire le comportement aléatoire d'une variable dépendant du hasard (53). Elle est définie par deux paramètres : la moyenne symbolisée par le signe μ et l'écart-type par le σ .

Une variable aléatoire suivant une loi normale est caractérisée par un histogramme ayant une forme symétrique en forme de cloche, appelée courbe de Gauss, comme le montre la figure 22 (55).

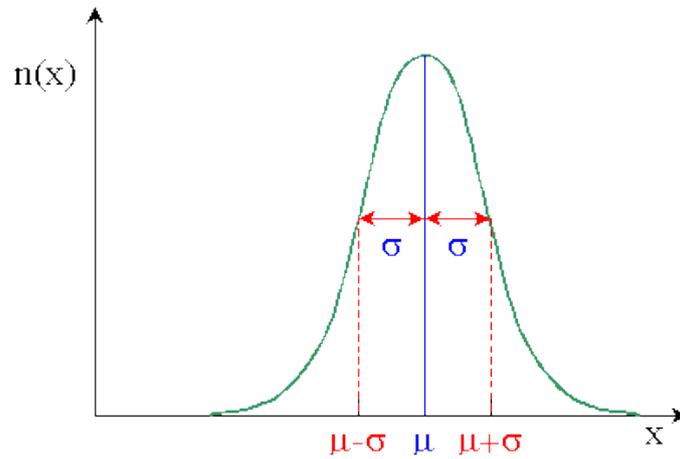


Figure 22: Loi normale ou courbe de Gauss (55).

Avec : μ - la moyenne ; σ - l'écart-type ; x - variable aléatoire d'un échantillon ; $n(x)$ – Taille de l'échantillon

La figure 23 montre une distribution d'une variable suivant une loi normale car l'histogramme est proche de la courbe de Gauss.

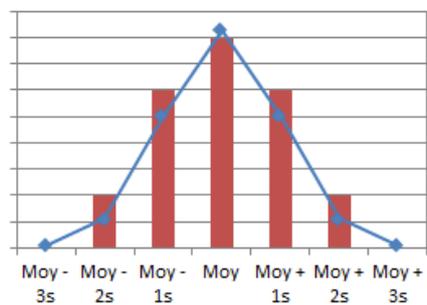


Figure 23: Distribution suivant une loi normale.

Tandis que la figure 24 montre une distribution d'une variable ne suivant pas une loi normale car l'histogramme n'est pas en forme de cloche ou proche de la courbe de Gauss.

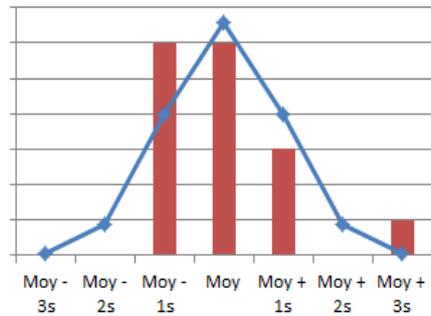


Figure 24: Distribution ne suivant pas une loi normale.

III.2.1.1.2 Cartes de contrôle

- **Généralités**

Les cartes de contrôle ont été développées par le docteur Walter Andrew Shewhart dans les années 1920. La carte de contrôle est un concept fondamental de la MSP. Elle est un outil graphique représentant une suite de valeurs successives prises à partir d'échantillons prélevés sur la production par ordre chronologique. Elle permet de visualiser la variabilité du procédé afin de distinguer les variations de causes communes ou aléatoires des variations de causes spécifiques ou assignables (54, 55).

Dans le cadre de la VCP, la carte de contrôle constitue l'outil clé pour déterminer si le procédé s'éloigne de la cible et si la variabilité du procédé évolue.

La carte de contrôle, représentée sur la figure 25, est composée (56, 57) :

- D'une ligne centrale (LC), en vert, qui est la moyenne (ou la valeur cible à atteindre) ;
- D'une limite de contrôle supérieure (LCS) et d'une limite de contrôle inférieure (LCI) en noir, située de part et d'autre de la LC, le plus souvent à une distance égale fixée à ± 3 écarts-types de la moyenne. Elles dépendent de la variation du procédé et permettent de déterminer si un procédé est maîtrisé. Elles se calculent à partir des données du procédé. Elles représentent les performances réelles du procédé (60).
- D'une limite de spécification supérieure (LSS) et d'une limite de spécification inférieure (LSI), en rouge, située de part et d'autre des limites de contrôle. Elles sont des valeurs définies pour les caractéristiques d'un médicament ou d'un

procédé, fixant les seuils de performances acceptables. Elles sont généralement définies en fonction des exigences d'un client, des normes qualité ou des objectifs de performance. Les limites de spécifications représentent les performances souhaitées pour le procédé (60).

- Les données (échantillons x_i) sont représentées par les points bleus liés par une droite.

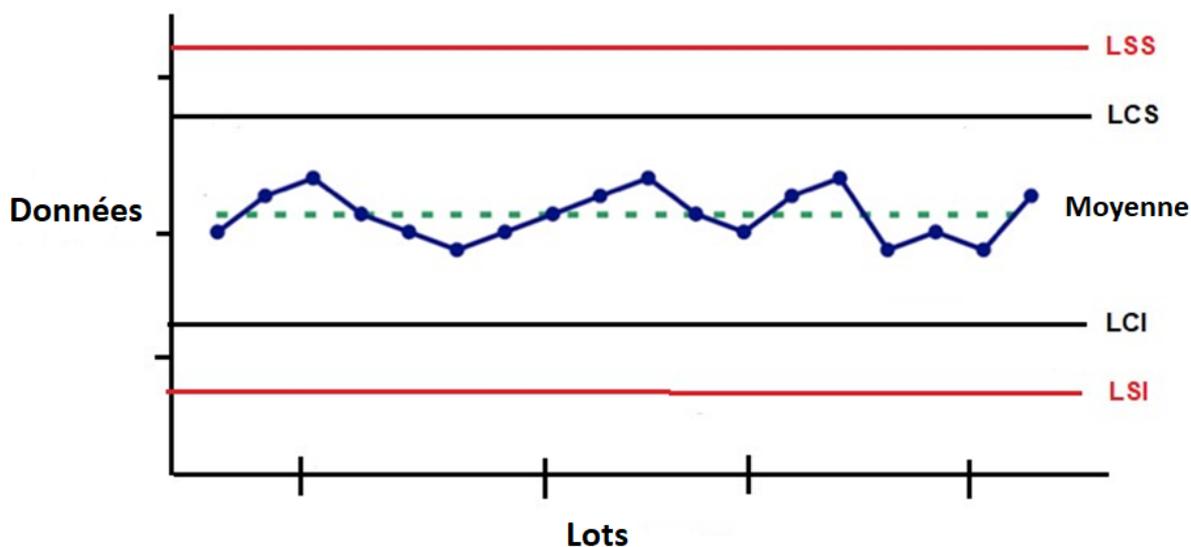


Figure 25: Exemple d'une carte de contrôle (56, 57).

Cette variabilité du procédé peut être attribuée à deux causes : *des causes aléatoires* (intrinsèques aux procédés) et *des causes spéciales* (lié à un événement identifiable) (54, 55) :

- Causes aléatoires ou communes

Ce sont des sources de variabilités *internes* au procédé de fabrication. Elles sont liées de façon intrinsèque au procédé, se produisent naturellement et sont non identifiables, où on ne dispose pas de moyen de les éliminer. Aucune relation cause-effet ne peut être mise en évidence. Elles peuvent être mesurables avec des indicateurs comme l'écart-type, la moyenne ou l'étendue. Un procédé soumis uniquement à ce type de variabilité est considéré comme sous contrôle et stable (55).

- Causes assignables ou spéciales

Ce sont des sources de variabilités *externes* au procédé de fabrication. Ce sont des événements inhabituels qui se distinguent des causes communes par leur amplitude en provoquant de fortes variations au procédé. Elles sont de nature sporadique, ce qui signifie qu'elles sont anormales et peuvent être identifiées afin d'être éliminées. Une relation de cause à effet peut être mise en évidence. Un procédé soumis à une variabilité de causes assignables non corrigées est appelé un procédé non maîtrisé et n'est pas sous contrôle (55).

Pour un procédé de production, les facteurs responsables des dérèglages sont généralement regroupés sous l'abréviation de 5M. Ainsi, pour réduire la variabilité du procédé, une analyse approfondie des 5M est nécessaire. En effet, un procédé est sous contrôle lorsque l'ensemble des sources de variabilités assignables ont été identifiées et éliminées ou réduites. De plus, l'ensemble des valeurs se trouve à l'intérieur des limites de contrôle. Cependant, lorsque des valeurs se trouvent à l'extérieur des limites de contrôle, ceci indique que le procédé est « hors de contrôle », c'est-à-dire que des causes assignables se produisent dans le procédé (57). La figure 26 montre un procédé hors de contrôle et un procédé sous contrôle (62).

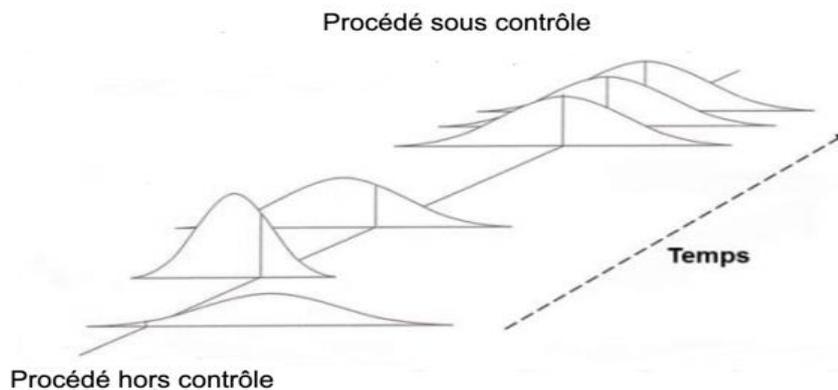


Figure 26: Illustration d'un procédé sous contrôle comparativement à un procédé hors de contrôle (62).

- **Types de cartes de contrôle**

Selon la norme NF X 06-031-1, il existe différents types de cartes de contrôle selon le type de données. On distingue les cartes de contrôle « aux mesures » des cartes de contrôle « aux attributs ». Elles sont basées sur des lois statistiques différentes : généralement, la loi normale est utilisée dans le premier cas, tandis que la loi binomiale ou la loi de Poisson est utilisée dans le second cas.

Les cartes de contrôle « aux mesures » suivent des valeurs *quantitatives* telles que la température, la vitesse, le dosage. À l'inverse, les cartes de contrôle « aux attributs » suivent des valeurs *qualitatives*, c'est-à-dire des données classées soit « conformes » soit « non-conformes ».

Les cartes « aux mesures » sont favorisées et plus utiles par rapport aux cartes « aux attributs », car des valeurs qualitatives sont plus riches d'informations.

Dans le cadre de cette thèse, seules les cartes de contrôle « aux mesures » sont utilisées.

- **Interprétation d'une carte de contrôle**

Une carte de contrôle a pour objectif de détecter les tendances et de distinguer la variabilité due aux causes assignables et aux causes aléatoires. Pour rappel, un procédé est sous contrôle s'il est soumis uniquement à une variabilité de causes aléatoires, comme représenté sur la figure 26. Et la distribution des données suit la loi normale :

- Il n'y a pas de données en dehors des limites de contrôle supérieure et inférieure (LCS et LCI) ;
- Les données sont réparties de part et d'autre de la ligne centrale (LC).

Des règles existent pour augmenter la sensibilité de détection des signaux de variations dus aux causes spéciales, donc un procédé hors contrôle (62).

Les règles de Nelson, au nombre de huit, sont représentées dans le tableau 4 (54, 59). L'application de ces règles nécessite des données successives et une distribution normale.

Par exemple, il est possible de retrouver :

- Une valeur aberrante (en-dehors des limites de contrôle) ;
- Une tendance croissante ou décroissante ;
- Un décalage des valeurs par rapport à la moyenne.

Tableau 4: Les huit règles de Nelson (59, 61).

Règles	Description	Exemple de graphique	Interprétation
Règle 1	Un point en dehors des limites de contrôle		Dérive du procédé (Valeur aberrante)
Règle 2	Au moins 9 points consécutifs du même côté de la moyenne		Décentrage du procédé (tendance)

Règles	Description	Exemple de graphique	Interprétation
Règle 3	Croissance (ou décroissance) de 6 points consécutifs		Dérive du procédé (tendance)
Règle 4	14 points consécutifs, ascendants et descendants		Procédé hors de contrôle
Règle 5	2 points sur 3 consécutifs à 2 écarts-type ou plus du même côté par rapport à la moyenne		Décalage du procédé

Règles	Description	Exemple de graphique	Interprétation
Règle 6	4 points sur 5 consécutifs à 1 écart-type du même côté par rapport à la moyenne	<p>Le graphique illustre la Règle 6. L'axe vertical est gradué en écarts-types par rapport à la moyenne (\bar{X}), avec des lignes horizontales pour UCL, 2σ, 1σ, \bar{X}, 1σ, 2σ et LCL. Une série de points est tracée, et quatre points consécutifs sont encerclés en rouge, se situant tous dans la zone comprise entre la ligne moyenne et la limite inférieure à un écart-type (1σ en dessous de \bar{X}).</p>	Dérivé légère du procédé
Règle 7	15 points consécutifs à 1 écart-type des deux côtés de la moyenne	<p>Le graphique illustre la Règle 7. L'axe vertical est gradué en écarts-types par rapport à la moyenne (\bar{X}), avec des lignes horizontales pour UCL, 2σ, 1σ, \bar{X}, 1σ, 2σ et LCL. Une série de points est tracée, et quinze points consécutifs sont encerclés en rouge, oscillant alternativement au-dessus et en dessous de la ligne moyenne, tous à moins d'un écart-type de la moyenne.</p>	Procédé sous contrôle
Règle 8	8 points consécutifs supérieur à 1 écart-type des deux côtés par rapport à la moyenne	<p>Le graphique illustre la Règle 8. L'axe vertical est gradué en écarts-types par rapport à la moyenne (\bar{X}), avec des lignes horizontales pour UCL, 2σ, 1σ, \bar{X}, 1σ, 2σ et LCL. Une série de points est tracée, et huit points consécutifs sont encerclés en rouge, se situant tous dans la zone comprise entre la ligne moyenne et la limite supérieure à un écart-type (1σ au-dessus de \bar{X}).</p>	Procédé hors de contrôle

Il existe d'autres règles pour identifier une cause assignable (Werstern Electric, AIAG, Juran, Westgard, ...) (30). Plus le nombre de règles est appliqué, plus la sensibilité de détection d'une cause assignable augmente (30).

Les cartes de contrôle se positionnent aux limites de contrôle. Il est également primordial de considérer les spécifications du procédé en utilisant les indices de capabilité.

III.2.1.1.3 Indices de capabilité

Dans l'industrie pharmaceutique, la capabilité est définie comme l'aptitude d'un procédé/d'une machine à produire des médicaments répondant aux spécifications souhaitées, c'est-à-dire la probabilité qu'un paramètre ou qu'un attribut soit systématiquement dans les limites des tolérances spécifiées. Les indices de capabilité permettent de déterminer la robustesse d'un procédé, c'est-à-dire la capacité à donner des résultats conformes et à générer un maximum de résultats proches de la valeur cible. Les indices de capabilité permettent de définir si le procédé est performant pour fournir un médicament avec le niveau de qualité requis.

Pour rappel, un procédé capable est un procédé qui produit de manière « conforme », c'est-à-dire à l'intérieur des limites des spécifications (58). L'objectif de l'analyse est de comparer les variations du procédé aux limites inférieures et supérieures des spécifications.

Dans le cadre de la VCP, les indices de capabilité des procédés, calculés à partir d'estimations à long terme de la variabilité, sont d'un grand intérêt pour fournir une estimation réaliste. Néanmoins, toute évaluation des indices de capabilité nécessite que le procédé soit dans un état contrôlé avec l'élimination des causes spéciales. Cela signifie qu'il ne doit avoir aucune preuve de changement, de tendances ou de données en dehors des limites de contrôle. Si ce n'est pas le cas, il est nécessaire de rechercher la cause de variabilité.

Il existe de nombreux indices de capabilité qui peuvent évaluer si les données sont comprises ou non dans les limites de spécifications pour donner un médicament conforme.

- La capabilité intrinsèque ou potentielle (C_p ; P_p)

La capabilité intrinsèque permet de démontrer la performance du procédé (61, 63). Elle mesure la capacité d'un procédé à répondre aux spécifications s'il est centré entre les limites de spécifications.

Elle distingue 2 types d'indices :

- C_p : capabilité à court terme (quelques heures à quelques jours), elle permet de surveiller au plus près le procédé de fabrication. Elle ne prend pas en compte les actions des causes spéciales ;
- P_p : capabilité à long terme (plusieurs mois à plusieurs années). Elle donne une vision plus globale de l'évolution du procédé dans le temps. Elle prend en compte l'ensemble des actions des causes spéciales.

La capabilité intrinsèque compare aussi 2 notions :

- L'écart entre les spécifications (ou intervalle de tolérance) : LSS et LSI ;
- La dispersion actuelle de l'ensemble du paramètre étudié (6σ).

La formule mathématique la plus courante est la suivante :

C_p :

- Dans le cas des limites de spécifications bilatérales : $C_p = \frac{LSS - LSI}{6\sigma}$

Où LSI : Limite de Spécification Inférieure ; LSS : Limite de Spécification Supérieure et σ : Écart type mesuré à court terme

Cet indicateur (C_p) démontre la capabilité du procédé à générer des résultats conformes aux spécifications. Plus l'indice C_p est élevé et plus le procédé est dit « capable » : l'intervalle de tolérance est plus grand que la dispersion comme illustré sur la figure 27.

Sur la figure 27, le graphique de droite a une bonne capabilité avec un C_p élevé, car le procédé a donné des résultats conformes et généré des résultats proches de la

valeur cible. Contrairement au graphique de gauche où on a une mauvaise capacité avec un C_p faible, car le procédé a donné des résultats hors limites de spécification et éloignés de la valeur cible.

Généralement, un procédé est dit « capable » si le C_p est supérieur à 1,33 (61, 63).

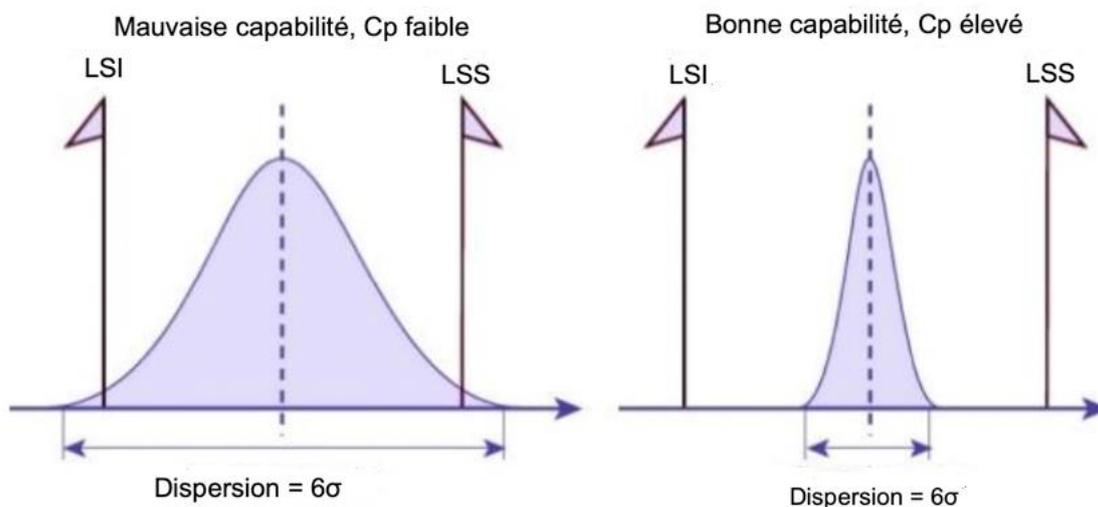


Figure 27: Illustration de la capacité intrinsèque d'un procédé (63).

Néanmoins, cet indice présente une limite sur le dérèglement du procédé. Comme montré sur la figure 28 ci-dessous, les graphiques montrent un procédé « capable », la dispersion est inférieure à l'intervalle entre les limites de spécification mais dérèglé. Néanmoins, le graphique de droite montre un procédé dérèglé pouvant générer des résultats hors des limites de spécification malgré une bonne capacité.

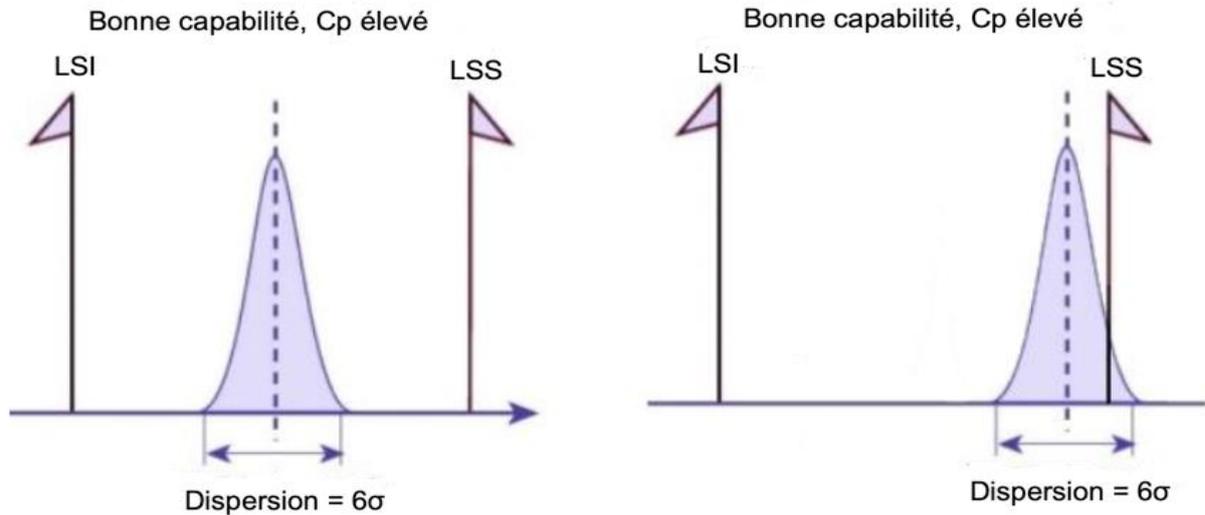


Figure 28: Illustration de la capacité intrinsèque d'un procédé en cas de dérèglement (63).

C'est la raison pour laquelle cet indice n'est pas suffisant pour conclure sur la robustesse du procédé puisqu'il peut avoir un biais.

Pour permettre une compréhension et une analyse juste et optimale du procédé, il faut ajouter conjointement un autre indice : la capacité réelle ou indice du centrage (Cpk et Ppk).

- La capacité réelle (Cpk ; Ppk)

La capacité réelle permet de quantifier la performance réelle du procédé et son centrage par rapport à la moyenne ou à la valeur cible. L'indicateur du centrage permet de détecter un dérèglement du procédé par rapport à son réglage optimal et distingue 2 types d'indices (61, 63) :

- Cpk : capacité de dérèglement à court terme ;
- Ppk : capacité de dérèglement à long terme, qui traduit la performance du procédé dans la production en routine.

Ces indices comparent 2 distances, illustrées sur la figure 29 :

- La moitié de la dispersion de la population (3σ)

- La distance minimale : Dmin
 - D1 est la distance entre la limite de spécification supérieure (LSS) et la moyenne (\bar{x})
 - D2 est la distance entre la moyenne (\bar{x}) et la limite de spécification inférieure (LSI)

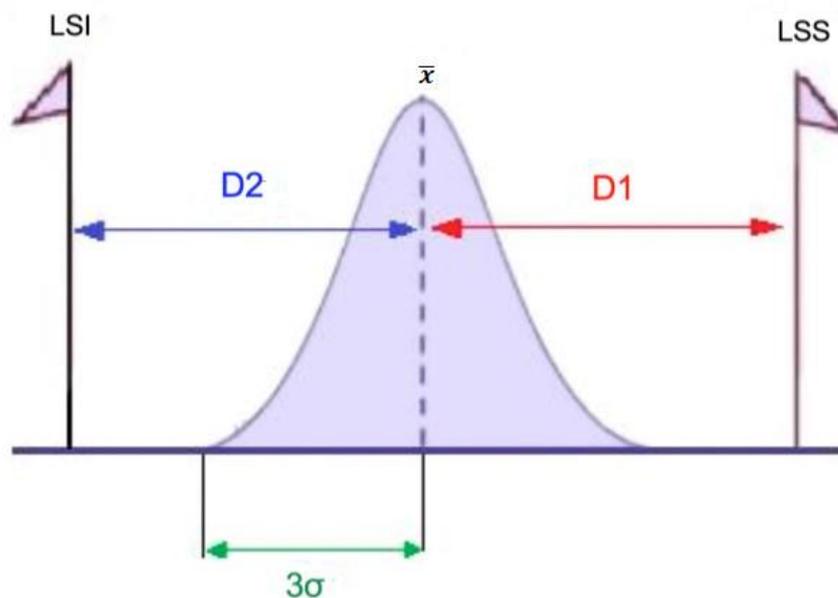


Figure 29: Illustration de la relation entre les distances pour calculer Cpk (63).

La formule mathématique est la suivante :

- Dans le cas des limites de spécification bilatérales :

$$CpK = \text{Distance} \left(\frac{\text{Moyenne/Limitela plusproche}}{\frac{1}{2}\text{Dispersion}} = \frac{\text{Min}(LSS - \bar{x}; \bar{x} - LSI)}{3\sigma} \right)$$

- Dans le cas des limites de spécification unilatérales : Cpk = Cp

Comme pour l'indice Cp, un procédé est dit « centré » si Cpk est supérieur à 1,33. Ainsi, les indices de capacité Cp et Cpk permettent de conclure si leurs résultats sont supérieurs à 1,33 que le procédé est robuste, centré et surtout maîtrisé.

La figure 30 (64) montre la relation entre C_p et C_{pk} avec divers exemples de procédés dits « capable » (avec un $C_p \geq 1,33$) mais des valeurs différentes de C_{pk} .

Les graphiques (a) et (b) montrent un $C_{pk} \geq 1,33$, indiquant un procédé bien réglé et suffisamment centré par rapport aux spécifications. Ainsi, le procédé produit des médicaments conformes aux spécifications.

En revanche, les graphiques (c), (d) et (e) montrent un $C_{pk} \leq 1$, ce qui indique un procédé dérégulé et décentré, susceptible de produire des médicaments non conformes aux spécifications.

Plus un C_{pk} est proche de C_p , plus le procédé est centré sur la valeur-cible. Ainsi, un procédé centré est obtenu lorsque $C_{pk} = C_p$.

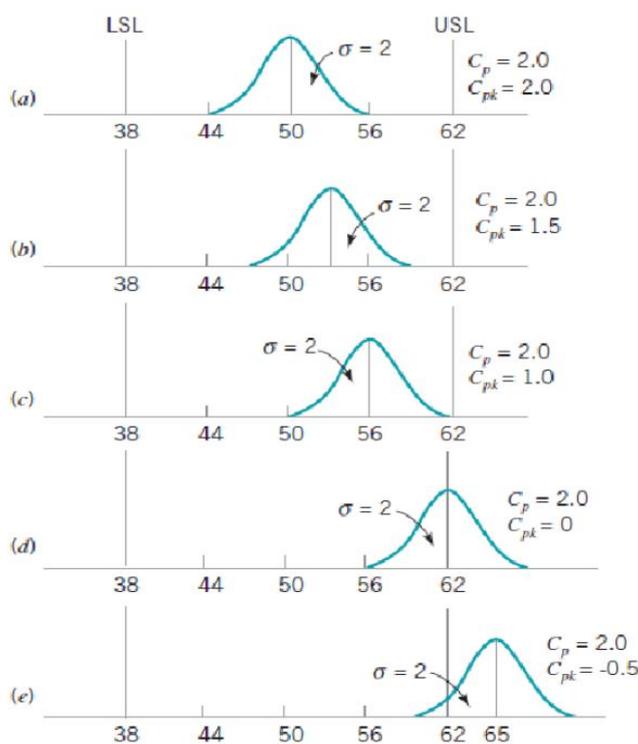


Figure 30 : Relation entre C_p et C_{pk} (64).

Le tableau 5 regroupe la classification du procédé selon les valeurs des indices de capabilité (C) :

Tableau 5: Valeurs des indices de capabilité (64).

Valeurs des indices de capabilité	Classification du procédé	Interprétation
$0,67 \leq C$	Très mauvaise	Non capable
$0,68 < C < 1,00$	Mauvaise	Non capable
$1,00 < C \leq 1,33$	Moyenne	Acceptable
$C > 1,33$	Très bonne	Capable

Le tableau 6 montre la relation entre l'indice de capabilité du procédé Cpk et la probabilité que le résultat du procédé soit hors spécification selon le niveau sigma. Le tableau suppose que le procédé est sous contrôle, normalement distribué et centré entre les LSI et LSS.

Tableau 6: Relation entre le Cpk (centrage) et % ou ppm de non-conformité (64).

Niveau sigma (LSS-LSI)	$\pm 2\sigma$	$\pm 3\sigma$	$\pm 4\sigma$	$\pm 5\sigma$	$\pm 6\sigma$
Cpk (centrage)	0,67	1,00	1,33	1,67	2,00
Non-conforme	4,6%	0,27%	63 ppm	6 ppm	2 ppm

Le tableau nous permet de dire qu'avec un indice Cpk $\geq 1,00$, c'est-à-dire une dispersion 6σ (-3σ et $+3\sigma$), la moyenne des valeurs est comprise à l'intérieur des spécifications établies, c'est-à-dire que 99,73% des valeurs sont conformes (3 non conformes sur 1000 produits fabriqués).

Si un Cpk $\geq 2,00$, cela correspond à un niveau 6 sigma c'est-à-dire une dispersion 12σ , avec une probabilité de 2 ppm, c'est-à-dire 2 produits non conformes sur un million de médicaments produits.

III.3 Revues Qualité Produits

Les revues qualité produits (RQP) se définissent par « des revues périodiques ou continues [...] afin de vérifier la répétabilité des procédés existants, la pertinence des spécifications en cours pour les matières premières et les produits finis, afin de mettre en évidence toute évolution et d'identifier les améliorations à apporter au produit et aux procédés »(20). C'est une exigence réglementaire décrite dans les BPF européennes et l'ICH Q7. Les RQP sont rédigées sous forme de rapports annuels spécifiques à un médicament.

Le contenu des RQP documente et traite de nombreuses données :

- Revue des matières premières et des articles de conditionnement ;
- Revue des lots non conforme ;
- Revue des déviations, des non-conformités, des investigations et des CAPA ;
- Revue des changements apportés et des méthodes d'analyses ;
- Revue des variations d'autorisation de mise sur le marché ;
- Revue des résultats des études de stabilités et des tendances ;
- Revue des réclamations et des rappels de lots ;
- Revue des CAPA précédente ;
- Statut qualifié des équipements et des systèmes.

Les RQP s'inscrivent dans un programme d'amélioration continue tout au long du cycle de vie du produit. Elles ont pour but :

- D'évaluer les données collectées, la cohérence et la maîtrise du procédé de fabrication et de vérifier s'il est nécessaire de le revalider afin de garantir la qualité, l'efficacité et l'innocuité du médicament ;
- D'analyser les tendances suivies afin d'évaluer la nécessité d'apporter des changements dans le procédé de fabrication, de contrôle et d'identifier les améliorations.

La VCP est complémentaire et contributive pour les systèmes qualité existants tels que les RQP. La VCP se focalise sur les paramètres et attributs quantitatifs du procédé qui sont inclus dans les RQP. Les RQP sont plus générales, prenant en considération

les déviations, les actions préventives et correctives, les changements apportés. Le suivi des données de la VCP doit être contrôlé régulièrement avec la rédaction d'un ou de plusieurs rapports, alors que les RQP se font annuellement. Les conclusions des rapports VCP sont intégrées aux RQP pour statuer sur le niveau de maîtrise du procédé, et de garantir l'efficacité, l'innocuité et la qualité du médicament.

III.4 Gestion des données

Dans le cadre de la VCP, la gestion des données est un véritable défi en raison de la collecte massive des données, réalisée de manière manuelle. Ces données, considérées comme des données brutes, sont collectées et traitées dans le cadre d'une activité GxP allant de la réception des matières premières jusqu'à la péremption du médicament. Ces données sont critiques, car elles documentent l'état validé des procédés de fabrication.

Pour garantir l'intégrité des données, les données brutes doivent respecter les règles ALCOA, décrites dans la guidance « Data Integrity and Compliance With Drug CGMP, Questions And Answers, Guidance for Industry » de la FDA (65) :

- Exactitude (Accuracy, en anglais) : les données GxP sont enregistrées, calculées, analysées et reportées correctement ;
- Lisibilité (Legibility, en anglais) : les données sont enregistrées de façon lisible par l'homme ;
- Enregistrement en temps réel (Contemporaneity, en anglais) : les données sont enregistrées au moment de leur observation ou au plus près de leur observation (pas d'anti-datage/pré-remplissage) ;
- Authenticité (Originality, en anglais) : les données de référence sont représentées par le premier enregistrement d'une donnée GxP ou une copie exacte d'une GxP originale ;
- Traçabilité (Attributability, en anglais) : les actions réalisées sur des données GxP sont tracées en lien avec une personne qui a réalisé l'action et la chronologie des faits (date, heure et paraphe).

La fiabilité des données doit être garantie par :

- Le statut qualifié des équipements et instruments de mesure ;

- Les données issues de systèmes qualifiés ou de relevés manuels doublement vérifiés :
 - Applications informations (LIMS) ;
 - Dossiers de lots papier revus par la production et l'assurance qualité opérationnelle.

Partie IV : Stratégie de mise en place d'un système de Vérification Continue des Procédés de fabrication

Cette dernière partie expose un cas pratique de l'implémentation d'un système de vérification continue des procédés au sein d'une industrie pharmaceutique.

L'objectif de cette partie consiste à expliquer la démarche adoptée pour la mise en place de la vérification continue d'un procédé de fabrication pour des médicaments injectables sur un site de production.

IV.1 État des lieux

À la suite du lancement d'un projet pour l'amélioration de la qualité et à la demande de clients, le déploiement de la vérification continue des procédés est initié sur le site. Cette démarche permet de s'assurer, par la mise en place d'un ensemble de vérifications, du maintien sous contrôle de la qualité du médicament et de la performance du procédé à l'issue de sa validation initiale.

Dans l'entreprise, l'approche de validation en place correspond à un schéma traditionnel comportant, généralement, la réalisation de trois lots de validation. Au cours du cycle de vie du procédé de fabrication, toute modification est suivie par la gestion des changements et peut impacter le statut validé du procédé. Les paramètres et attributs sont suivis par les RQP. La VCP permettra un suivi des données à des fréquences plus rapprochées et un gain de temps sur les revues qualité des produits.

IV.2 Démarche générale

Les étapes pour l'implémentation de la démarche générale de la VCP sont représentées sur la figure 31. Elle est constituée de deux phases 3a et 3b, comme expliqué dans la partie (III.1.2.4). La démarche générale de la VCP est mise en place pour un procédé complet ou pour un stade donné.

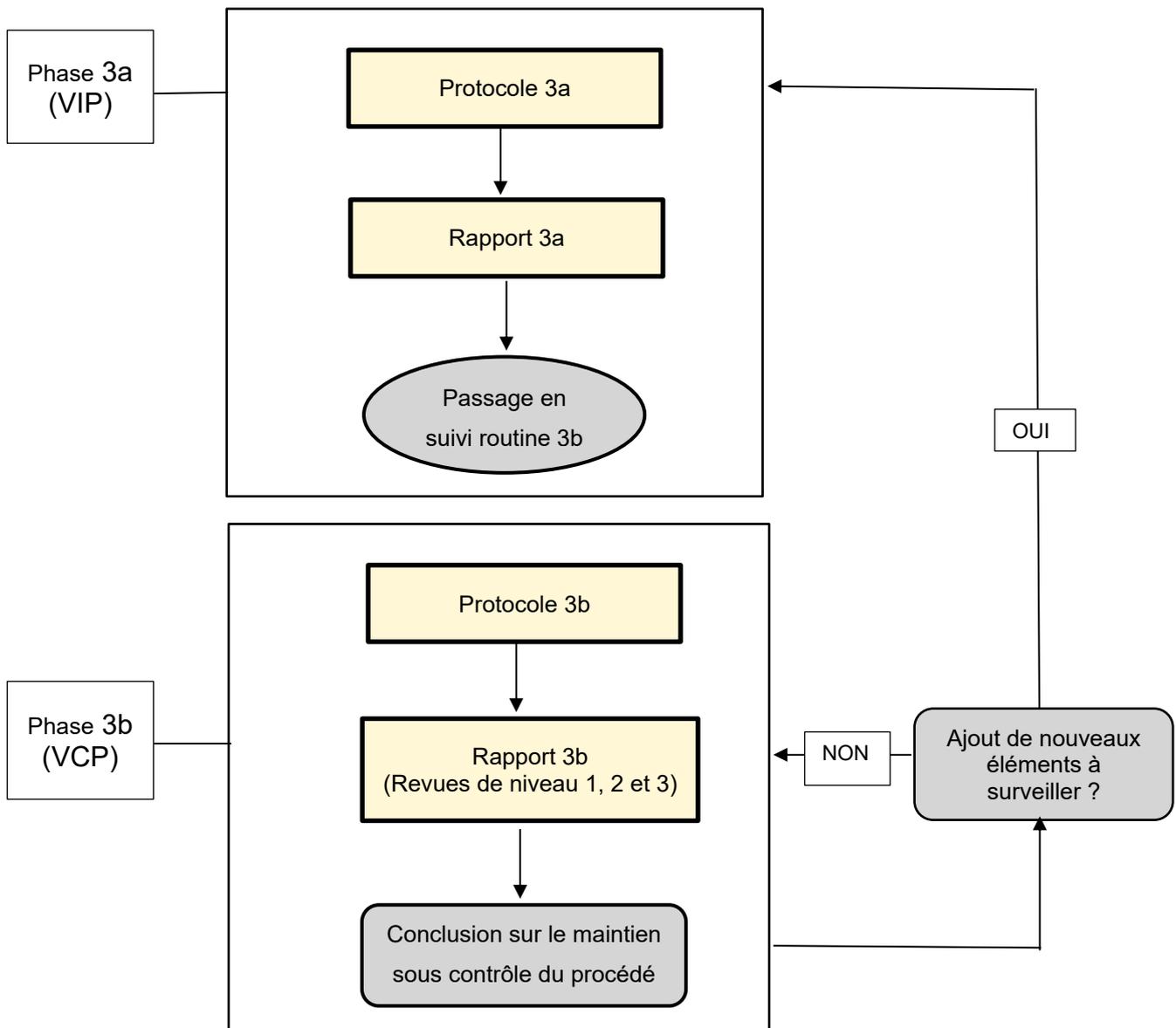


Figure 31: Démarche générale de la vérification continue des procédés.

IV.2.1 Phase 3a

La phase 3a, appelée aussi Vérification Initiale du Procédé (VIP), a pour objectifs de sélectionner les éléments à surveiller (développés dans la partie IV.3) et de vérifier la stabilité du procédé grâce aux cartes de contrôle et aux indices de capabilité. Cette phase correspond à l'implémentation de la VCP pour un nouveau procédé afin d'accumuler des données nécessaires pour améliorer la connaissance du procédé.

Pour passer de la phase 3a à la phase 3b, il faut que chacun des éléments à surveiller permet de s'assurer du maintien de l'état validé du procédé. Si ce n'est pas le cas, il n'y a pas de passage en phase 3b, la phase 3a est maintenue pour statuer sur la maîtrise du procédé.

IV.2.2 Phase 3b

La phase 3b, appelée aussi la Vérification Continue du Procédé (VCP), a pour objectif d'assurer le maintien du procédé dans son état validé jusqu'à l'arrêt du médicament. Elle est réalisée au travers de revues menées à plusieurs niveaux (développées dans la partie IV.5). Cette phase 3b correspond à l'implémentation de la VCP pour un procédé historique.

IV.3 Sélection des éléments à suivre

Les textes réglementaires américains et européens recommandent de surveiller de nombreux éléments pour évaluer et détecter toute variabilité sur le procédé pour agir en amont et éviter l'apparition des déviations.

La sélection des éléments à suivre dans la démarche VCP sont les CQA (tests à libération), les CPP, les IPC et les rendements. Les éléments présentant des données qualitatives (Conforme / Non conforme) ne sont pas suivis en VCP car aucune tendance ne peut être observée.

Une fois les CQA identifiés sur la base de leur impact sur la sécurité et l'efficacité du médicament, on évalue le risque des paramètres procédés via une AMDEC.

Le tableau 7 ci-dessous récapitule les CQA, les CPP et les IPC suivis par la démarche VCP, définis pour la fabrication d'un médicament X.

Tableau 7 (3 pages) : Attributs qualité critiques, paramètres critiques du procédé et contrôles en cours définis pour la fabrication d'un médicament X.

Étapes critiques	Paramètres Critiques du procédé (CPP)	Attributs qualité critiques (CQA)	Stratégie de contrôle des étapes critiques	
			Contrôles de la vérification documentaire	Contrôles par IPC ou contrôles des produits finis
Étapes de pesée des matières premières	Quantité pesée	Dosage SA Dosage excipients	Identité et quantité de matière sont contrôlées par l'opérateur et l'ERP	Dosage SA et excipients (tests à libération) Réconciliation des matières premières
	Temps d'attente des matières premières	Dosage de la SA Dosage de l'excipient Produits de dégradation et impuretés Tests microbiologique	Contrôlé par l'opérateur et l'ERP (blocage en cas de dépassement du temps d'attente)	Tests sur SA, excipients, produits de dégradation et impuretés Test de stérilité, bioburden et endotoxines
Pour toutes les étapes de fabrication	Introduction des matières premières	Dosage SA et excipients	Quantités introduites sont doubles vérifiées par un 2 ^{ème} opérateur	Dosage SA et excipients

Étapes critiques	Paramètres Critiques du procédé (CPP)	Attributs qualité critiques (CQA)	Stratégie de contrôle des étapes critiques	
			Contrôles par vérification documentaire	Contrôles par IPC ou contrôles des produits finis
Étapes d'introduction SA et excipients	Vitesse d'agitation Temps d'agitation Température	Apparence pH Dosage SA Dosage excipients Dosage impuretés et produits de dégradation	La valeur est mentionnée dans le dossier de lot (DDL). A la fin de la fabrication, un 2 ^{ème} opérateur est chargé de vérifier le DDL.	Taux d'oxygène dissous après agitation (IPC) Aspect de la solution après homogénéisation pH Dosage SA Dosage des impuretés et produits de dégradation
Étapes de filtration	Temps de filtration Pression appliquée pour volume flush	Tests microbiologiques Dosage SA et excipients	La valeur de la pression est enregistrée dans le dossier de lot. A la fin du remplissage, un 2 ^{ème} opérateur est chargé de vérifier le DDL.	Tests d'intégrité filtre Test de stérilité, bioburden et endotoxines Dosage SA et excipients

Étapes critiques	Paramètres Critiques du procédé (CPP)	Attributs qualité critiques (CQA)	Stratégie de contrôle des étapes critiques	
			Contrôles par vérification documentaire	Contrôles par IPC ou contrôles des produits finis
Remplissage, bouchage et scellage	Paramètres de la pompe de remplissage (position aiguille, durée et vitesse) Paramètres de scellage	Tests microbiologiques Volumes remplissage Test d'intégrité scellage	Recette pré-enregistrée dans ERP est sélectionnée. Numéro de la recette indiqué dans le DDL. Tickets de pesée IPC sont examinés par un 2 ^{ème} opérateur à la fin de la fabrication.	Volumes de remplissage Tests d'intégrité de l'étanchéité des conteneurs Test de stérilité, bioburden

La couleur rouge signifie les tests libératoires suivis dans le programme VCP.

La couleur verte signifie les contrôles en cours de fabrication suivis dans le programme VCP.

La couleur bleue signifie les paramètres procédé critiques suivis dans le programme VCP.

D'autres éléments peuvent être intégrés à la VCP tels que les attributs des matières premières et les déviations. La stratégie est de ne pas mettre en place un système trop ambitieux pour de faibles résultats et surtout faciliter l'implémentation.

Cependant, le choix des éléments n'est pas définitif, la démarche VCP est évolutive et peut ajouter et surveiller d'autres éléments.

IV.4 Collecte et Analyse des données de production et analytique

La figure 32 ci-dessous montre le fonctionnement de la collecte et de l'analyse des données dans la démarche VCP sur le site.

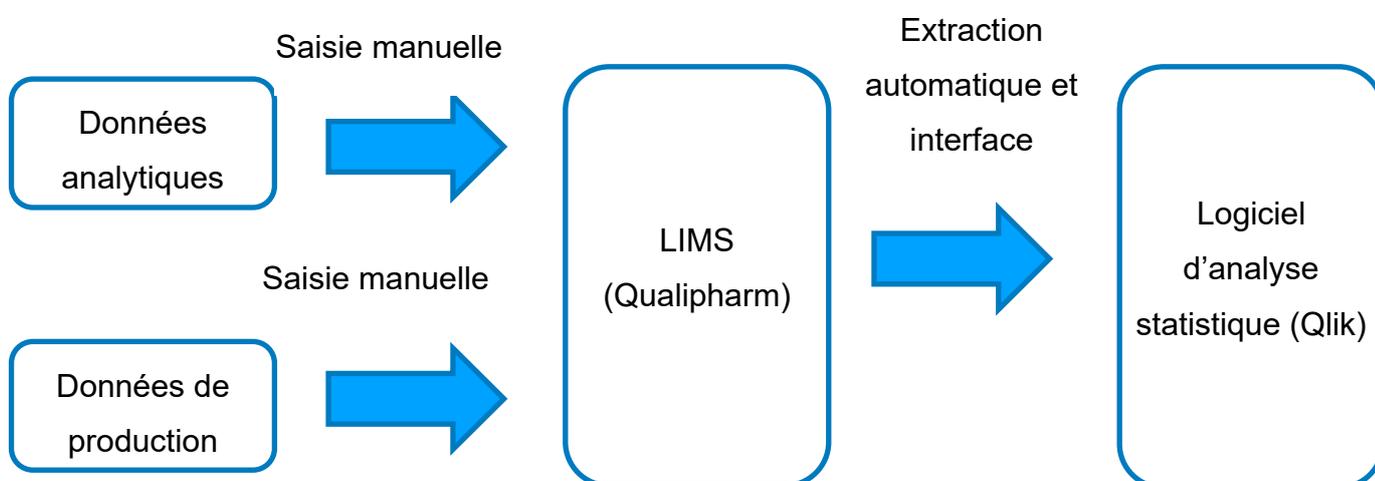


Figure 32: Fonctionnement de la collecte et de l'analyse des données.

Les données collectées correspondent aux données de production (CPP, IPC et rendements), aux données analytiques (CQA/tests à libération). Les données de production proviennent des dossiers de lots papiers (DDL) et sont saisies manuellement dans le LIMS (Laboratory Information Management System), appelé Qualipharm. Ce processus de saisie manuelle des données est sujet à des erreurs humaines. Pour garantir l'intégrité des données, il est requis qu'une double-vérification à la saisie de données soit en place pour les données relevées manuellement. Les données analytiques sont directement saisies dans Qualipharm.

IV.4.2 Analyse des données

L'outil d'analyse statistique utilisé et déployé sur le site est le logiciel Qlik. Cet outil permet de compiler et de traiter toutes les données saisies dans le système Qualipharm pour générer des graphiques statistiques (cartes de contrôle et indices de capacité). Ces graphiques permettent de vérifier la robustesse et la répétabilité des procédés de fabrication.

L'extraction des données est effectuée de manière automatique entre Qualipharm et Qlik. L'automatisation permet de respecter l'intégrité des données et d'éviter les erreurs humaines.

Qlik permet de fournir diverses informations :

- Nombre de lots ;
- La moyenne et l'écart-type ;
- La carte de contrôle avec la présence des limites de contrôle supérieure et inférieure calculées ;
- Les indices de capacité ;
- La présence de signaux via les règles de Nelson.

La figure 33 montre l'exemple d'un paramètre suivi grâce à Qlik dans la cadre de la VCP.

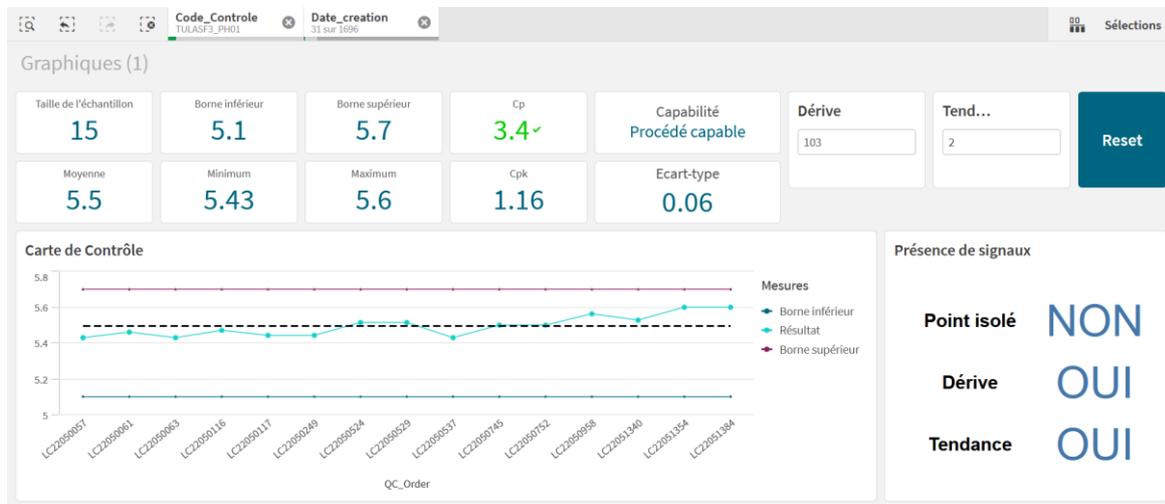


Figure 33: Exemple d'un paramètre suivi grâce à Qlik dans le cadre de la VCP.

Durant la phase VIP, les nouveaux médicaments développés selon la démarche QbD, nécessitent un minimum de 30 lots pour chaque paramètre suivi afin d'établir les limites de contrôle, d'évaluer la capacité et de vérifier l'état de maîtrise du procédé. Ensuite, le suivi en routine des nouveaux médicaments est réalisé via la mise en place d'un suivi de tendance des CPP, CQA, IPC et rendement ayant un impact sur la qualité ou la performance du procédé. Ce suivi démontre que le procédé reste en état de contrôle et confirme l'état validé du procédé ainsi que la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament jusqu'à l'arrêt de sa production commerciale.

IV.5 Organisation de la Vérification continue des Procédés

L'organisation de la VCP repose sur trois niveaux différents de revue, comme le montre la figure 34. Les niveaux se basent sur des acteurs et des fréquences différents. Chaque niveau apporte une analyse servant de données d'entrées au niveau suivant.

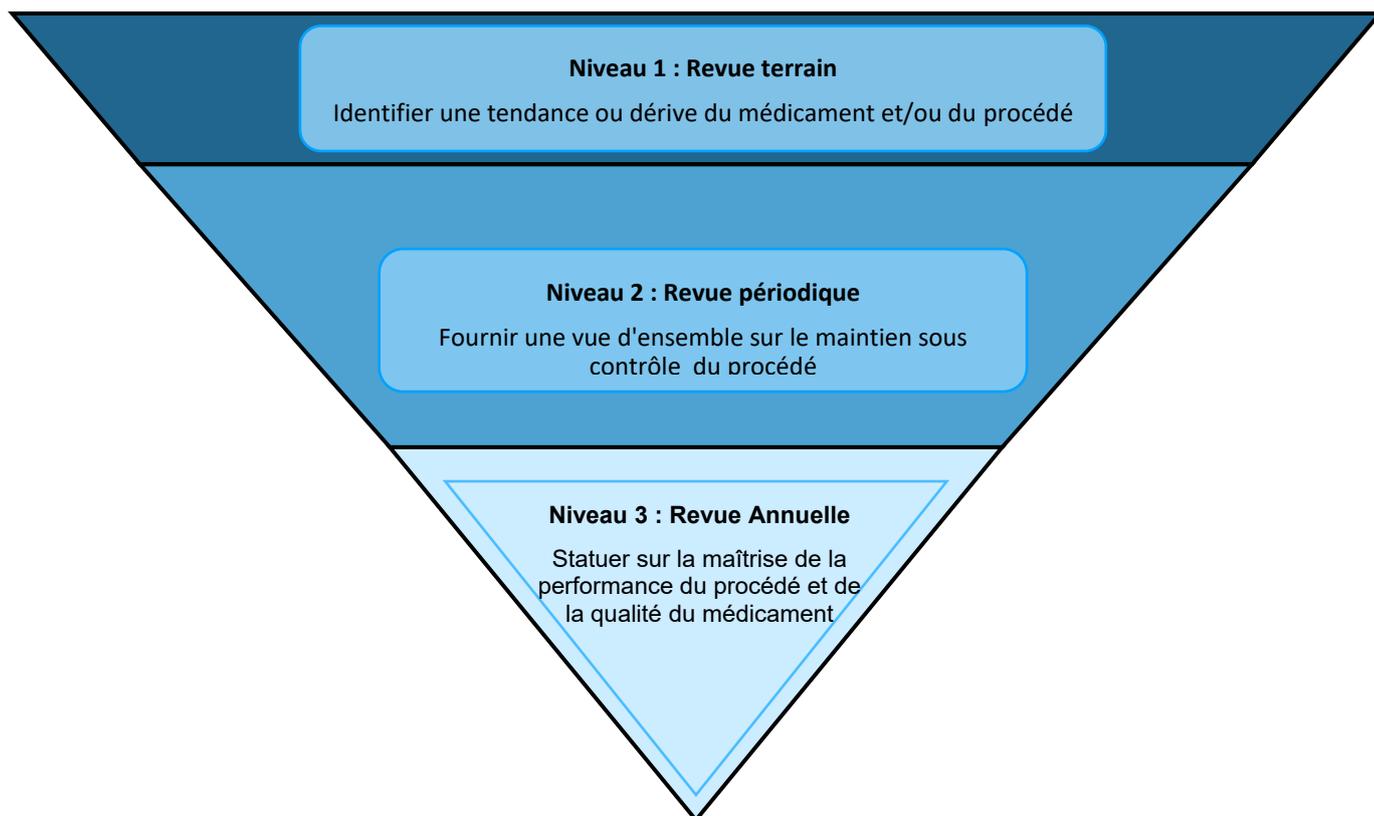


Figure 34: Les trois niveaux différents de revue.

IV.5.1 Niveau 1 – Revue terrain

La revue terrain consiste en l'analyse, au plus près de la production, des données des éléments à surveiller (CQA, CPP, IPC, rendements) permettant d'identifier au plus tôt une tendance ou une dérive du médicament et/ou du procédé.

D'un côté, la production analyse et suit les cartes de contrôle des CPP, des IPC et des événements qualité en lien avec les signaux VCP observés (cf. Règles de Nelson, III.2.1.1.2- Cartes de contrôle). De l'autre côté, le laboratoire analyse les cartes de contrôle des CQA en lien avec les signaux VCP observés.

La collecte et l'analyse des données se font grâce au logiciel Qualipharm comme décrit dans la partie IV.4.

IV.5.2 Niveau 2 – Revue périodique

La revue périodique ou rapport périodique consiste à regrouper l'ensemble des données pertinentes afin de fournir une vue d'ensemble de la maîtrise de la qualité du médicament et de la performance du procédé.

Cette revue permet de statuer sur le niveau de maîtrise du procédé (stable et capable), de modifier la stratégie de suivi, c'est-à-dire l'ajout ou la suppression d'éléments à surveiller, et d'investiguer ou de mettre en place des actions correctives et/ou préventives. Les données analysées sont rédigées dans un rapport VCP (décrit dans la partie documentation IV.6) par le service validation. De plus, il a la charge d'organiser et de préparer la réunion de revue (décrite dans la partie IV.7)

La fréquence des rapports et des réunions est fonction du niveau de maîtrise/capabilité du procédé. Elle est ajustée selon le calendrier de production (production par campagne ou production continue).

Le tableau 8, ci-dessous, liste la fréquence d'analyse et de rédaction des rapports :

Tableau 8: Fréquence d'analyse et de rédaction de rapports.

Niveau de maîtrise / Capabilité		Fréquence	
La VCP est implémentée depuis moins d'un an et/ou changement majeur sur le procédé		A minima tous les 4 mois	
La VCP est implémentée depuis plus d'un an	ET aucune tendance détectée et procédé capable	A minima tous les 12 mois (cf. niveau 3 - revue annuelle)	
	ET une tendance détectée et/ou procédé non capable	Concerne un CQA	A minima tous les 2 mois
		Concerne autre élément qu'un CQA	A minima tous les 4 mois

IV.5.3 Niveau 3 – Revue Annuelle

La revue annuelle consiste en une synthèse de données pertinentes issues des revues de niveau 2 et des actions réalisées. Le but étant de statuer sur la maîtrise des performances du procédé et de la qualité du produit. De plus, elle participe à l'élaboration des RQP. Cette revue est rédigée par le service Validation.

IV.6 Documentation

IV.6.1 Protocole 3a

Un protocole 3a est établi pour chaque procédé de fabrication, celui-ci doit intégrer à minima les éléments suivants :

- Objectifs ;
- Rôles et responsabilités ;
- Description du procédé avec identification des équipements et installations ;
- Sélection des paramètres procédés et attributs qualité à suivre ;
- Outils de suivi et d'analyse (outil d'analyse statistique, mode de collecte des données, construction des cartes de contrôle et rationnel associé) ;
- Gestion des événements qualité.
- Documents de référence.

IV.6.2 Rapport 3a

Lors de l'obtention des résultats des 30 lots fabriqués, le rapport 3a est rédigé pour présenter les résultats de l'étape VIP (cartes de contrôle). Ce rapport permet de statuer sur le maintien de l'état validé du procédé et le passage en phase 3b.

IV.6.3 Protocole 3b

Un protocole 3b est établi pour chaque procédé de fabrication, celui-ci doit intégrer à minima les éléments suivants :

- Objectifs ;

- Rôles et responsabilités ;
- Présentation des résultats des analyses statistiques (moyenne, écart-type, LSI, LSS) et des résultats de la maîtrise du procédé (indices de capabilité) ;
- Éléments à suivre ;
- Outils de suivi (cartes de contrôle définitive) ;
- Planning prévisionnel des revues.

IV.6.4 Rapport 3b

Un rapport VCP (niveau 2 - revue périodique) est rédigé pour synthétiser les résultats de l'ensemble des lots produits durant la période définie. C'est la raison pour laquelle un nouveau modèle a été créé (cf. annexe 2).

Ce rapport doit contenir à minima les éléments suivants :

- Brève description du médicament et du procédé concernés ;
- Date de la revue et lots concernés ;
- Analyse des cartes de contrôle et les indices de capabilité de chaque paramètre/attribut suivi ainsi que leur analyse ;
- Brève description des déviations ouvertes au moment du suivi ;
- Statuer sur le niveau de maîtrise du procédé ;
- Actions correctives et/ou préventives si nécessaire.

IV.7 Réunions de revue

Une réunion pluridisciplinaire incluant les départements impliqués (assurance qualité, Laboratoire de Contrôle Qualité, Production) est organisée ayant pour objectif de fournir une vue d'ensemble de la maîtrise du procédé (procédé sous contrôle et capable).

Les étapes de cette réunion sont :

- Analyser les événements qualité en lien avec les résultats observés sur les cartes de contrôle ;
- Analyser les cartes de contrôle des éléments à suivre en lien potentiel avec les événements qualité ;

- Analyser l'efficacité des actions correctives et, le cas échéant, préventives mises en place à l'issue de résultats d'une précédente réunion de revue.

Cette réunion est importante pour statuer sur :

- Le maintien sous contrôle de la performance du procédé et de la qualité du médicament selon les statuts possibles présentés dans le tableau 9 ci-dessous ;
- La nécessité de modification de la stratégie de suivi, c'est-à-dire, l'ajout et la suppression d'éléments suivis ou non suivis ainsi que la mise à jour des cartes de contrôle ;
- La mise en place d'actions correctives et/ou préventives.

Tableau 9: Les différents statuts du procédé.

Statut du procédé	Évaluation de la qualité du médicament		Évaluation de la performance du procédé	Niveau de maîtrise	Actions
Procédé maintenu dans son état validé	Le procédé, tel qu'initialement validé, fabrique un médicament de qualité attendue, conforme aux spécifications et sans événements qualité répétitifs	ET	La performance du procédé est stable dans le domaine validé	Le procédé est sous contrôle et capable	NA
	Le procédé, tel qu'initialement validé, fabrique un médicament de qualité attendue, conforme aux spécifications et avec événements qualité répétitifs	ET / OU	La performance du procédé présente des tendances dans le domaine validé	Le procédé est sous contrôle mais présente des tendances qui nécessitent d'être investiguées	Recherche et identification des causes
Procédé n'est pas maintenu dans son état validé	Le procédé, tel qu'initialement validé, ne fabrique pas un médicament de qualité attendue, et présente de manière répétitive des résultats hors spécifications	ET	La performance du procédé n'est pas stable dans le domaine validé	Le procédé n'est plus sous contrôle et nécessite une modification	Modification du procédé Nouvelle validation du procédé modifié

IV.8 Axes d'amélioration

Des axes d'amélioration peuvent être apportés dans la démarche VCP :

- **La mise en place d'un dossier de lot électronique (DLE)**

Un DLE, ou également appelé eBR pour electronic Batch Record, permet une récupération des données de manière automatique contrairement à la saisie manuelle propice aux erreurs imputables aux personnes intervenantes (production, assurance qualité, contrôle qualité). Il sera directement relié au logiciel d'analyse statistique (66). Cet outil permettra de respecter les exigences réglementaires sur les attendus d'intégrités des données (ALCOA+).

- **Former les acteurs concernés**

L'implémentation de la VCP dans l'entreprise est un énorme défi étant donné l'organisation et la forte transversalité de l'activité auprès des différents services tels que la production, le contrôle qualité, l'assurance qualité et l'amélioration continue. La formation de ces acteurs permettra de détecter précocement les écarts et d'apporter des améliorations. La VCP est une démarche d'amélioration continue qui doit intégrer le système qualité pharmaceutique de l'entreprise.

- **Forces/Faiblesses/Opportunités/Menaces**

La figure 35 montre un SWOT pour le projet VCP. Il permet de visualiser les forces et les faiblesses, les opportunités ainsi que les menaces de ce projet VCP. Le SWOT est présenté aux autres services tels que la production et le contrôle qualité pour montrer la nécessité et la pertinence de ce système.

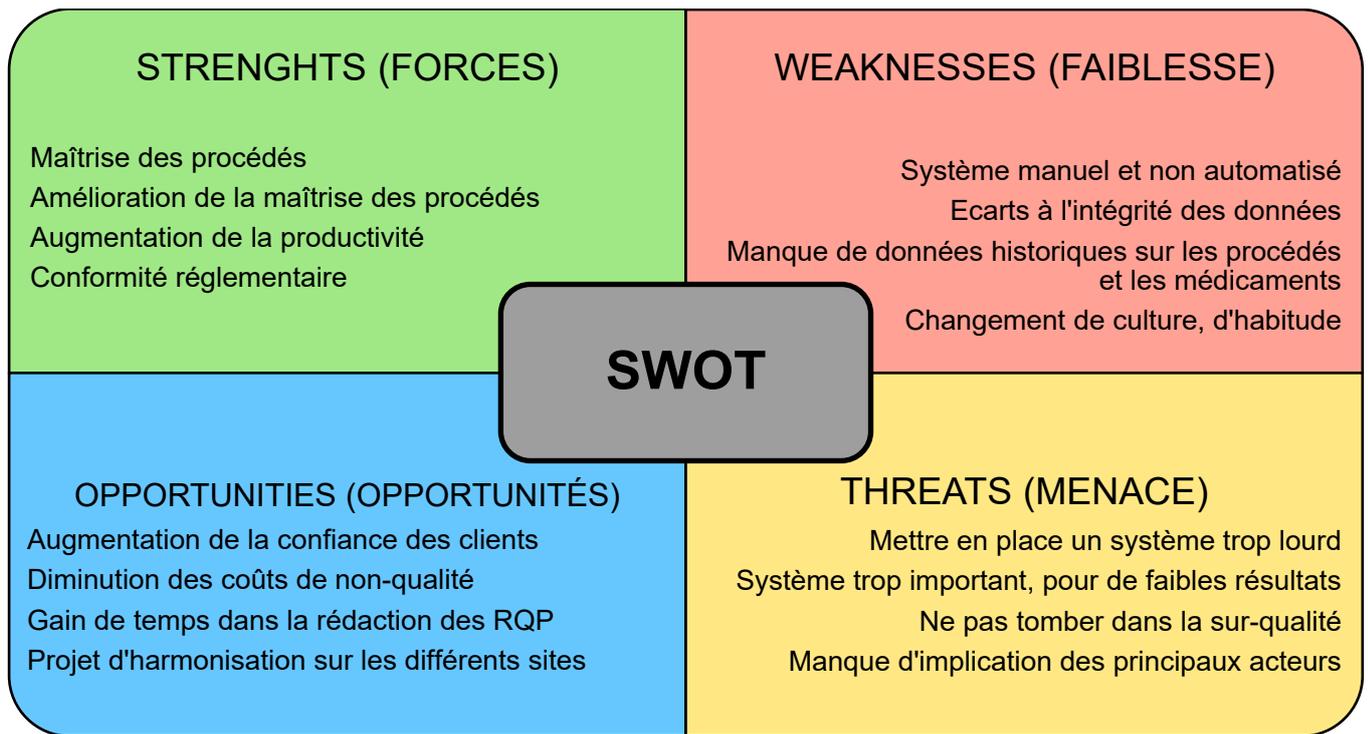


Figure 35: SWOT pour le projet Vérification Continue des Procédés.

Conclusion

La validation des procédés est une étape cruciale pour l'implémentation de la vérification continue. Elle permet de s'assurer que les procédés de fabrication fonctionnent de manière fiable et efficace, tout en respectant les exigences qualité définies. La validation des procédés n'est plus un événement isolé, mais devient une activité continue tout au long du cycle de vie du médicament.

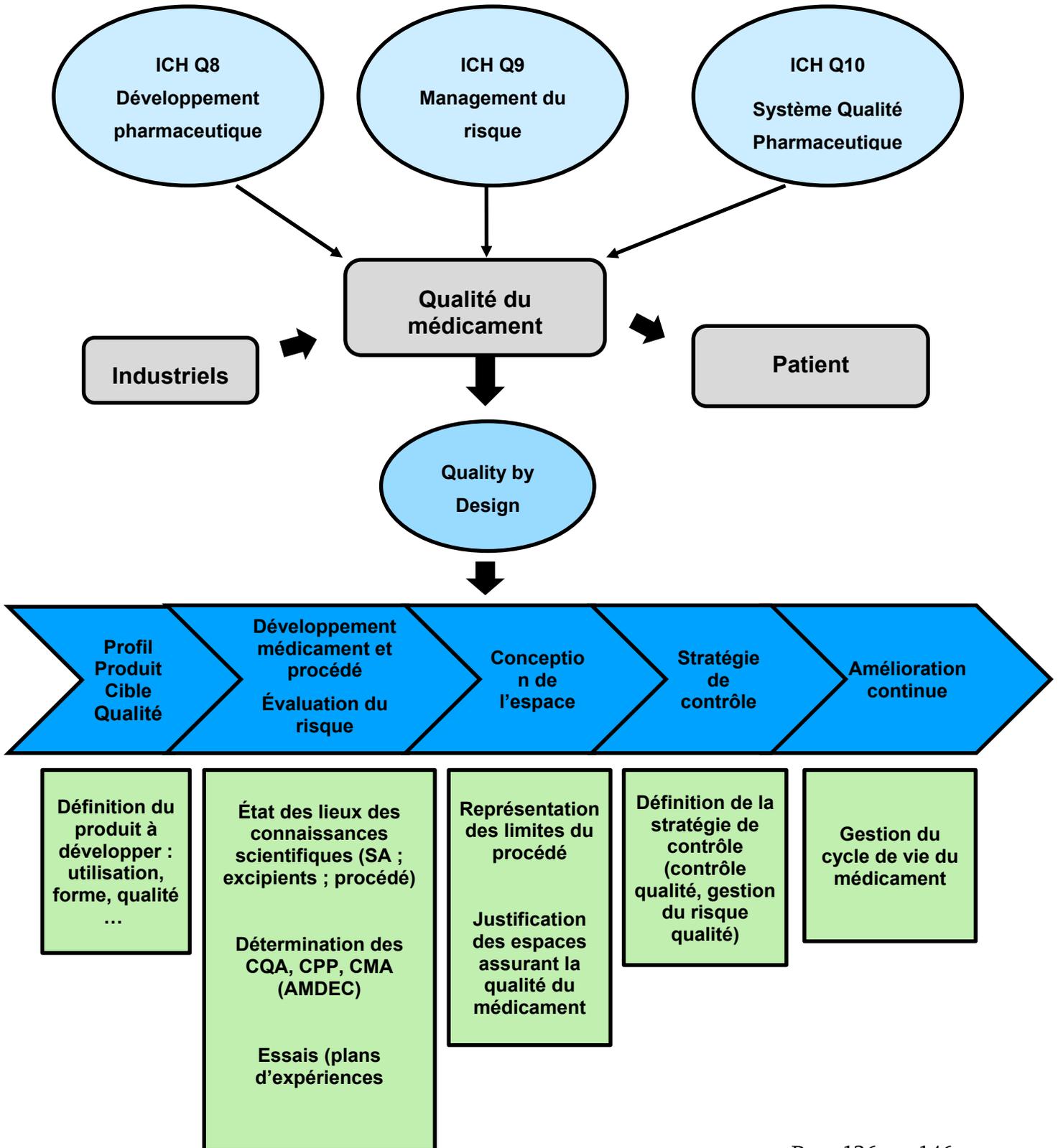
La vérification continue fait partie d'une nouvelle approche proactive, en comparaison avec l'approche traditionnelle, permettant une surveillance en temps réel et une analyse permanente des procédés de fabrication. L'objectif est de détecter précocement les anomalies et d'identifier les axes d'améliorations nécessaires à la robustesse du procédé. C'est un outil indispensable pour augmenter les connaissances sur les médicaments et les procédés de fabrication utilisés au quotidien. L'amélioration de ces connaissances sur les procédés permet d'augmenter la fiabilité pour garantir le respect des spécifications des médicaments. Le but étant de maintenir un médicament de qualité, efficace et sûr jusqu'à la fin de sa commercialisation. En diminuant les coûts de non-qualité, en augmentant la confiance et la satisfaction des clients, la vérification continue a également un impact positif sur les performances de l'entreprise.

Le déploiement de la vérification continue du procédé, au sein d'une industrie pharmaceutique n'est pas sans difficulté, elle nécessite un changement et une adaptation culturelle et organisationnelle au sein d'une industrie pharmaceutique impliquant la formation du personnel, une collaboration et une communication transversales entre les services de production, d'assurance qualité, d'amélioration continue et d'informatique. La réussite de cette implémentation repose sur l'engagement de toutes les parties prenantes.

Pour conclure, cette thèse fournit une base solide pour comprendre l'importance de la vérification continue pour améliorer la compétitivité d'une entreprise et avancer de manière significative dans l'efficacité, la sécurité et la qualité des médicaments produits.

Annexes

Annexe 1 : Application de la démarche QbD lors des étapes de développement du médicament



Annexe 2 : Exemple d'un rapport VCP (2 pages)

	Rapport de Vérification CONTINUE de PROCEDE / <i>CONTINUED</i> <i>PROCESS VERIFICATION report</i>
	Rapport n° : / <i>Report No</i> : Version du rapport n° : / <i>report version No</i> : Motif nouvelle version : / <i>New version motive</i> : Date d'Initialisation / <i>Initialization Date</i> :

TITRE DU RAPPORT / *REPORT TITLE*

--

DONNEES GENERALES / *GENERAL INFORMATION*

Produit / <i>Product</i> :
Code produit / <i>Product code</i> :
Période concernée / <i>Period concerned</i> : du [date] au [date]
N° de lots concernés / <i>Related batch numbers</i> :

Synthèse de la revue précédente et suivi des actions / Summary of the previous review and action follow-up

Informations indicatives attendues :

- Période de revue
- Évènements qualités suivis
- État validé du procédé
- Suivi des actions mises en place

Revue des données de production (CPP, IPC ou PP)

Synthèse revue actuelle / Summary of current review :

Étapes / Steps	Paramètres / Parameters	N° de Lots / Batch numbers	Présence d'un signal VCP (O/ N) / Presence of a VCP signal (YN)	Commentaires	CAPA	Maintien validé du procédé / Process maintenance validated

La liste des résultats et graphiques (cartes de contrôles et capacités) pour chaque paramètre se trouve en annexe.

[*The list of results and graphs \(control charts and capabilities\) for each parameter can be found in the appendix.*](#)

Étude des rendements de fabrication

Les rendements ont été étudiés pour les étapes suivantes du produit semi-fini : Fabrication + Remplissage

Revue précédente / Previous review :			Revue actuelle / Current review :		
Nombre de lots / Batches numbers	Rendement / Performance	σ	Nombre de lots / Batches numbers	Rendement / Performance	σ

DONNEES ANALYTIQUES / ANALYSIS DATA

Synthèse de la revue précédente et suivi des actions / Summary of the previous review and action follow-up

Informations indicatives attendues :

- Période de revue
- Évènements qualités suivis
- État validé du procédé
- Suivi des actions mises en place

Revue des données analytiques (CQA)

Synthèse revue actuelle / Summary of current review :

Étapes / Steps	Paramètres / Parameters	N° de Lots / Batch numbers	Présence d'un signal VCP (O/ N) / Presence of a VCP signal (Y/N)	Commentaires	CAPA	Maintien validé du procédé / Process maintenance validated

La liste des résultats et graphiques (cartes de contrôles et capacités) pour chaque paramètre se trouve en annexe.

[The list of results and graphs \(control charts and capabilities\) for each parameter can be found in the appendix.](#)

CONCLUSION

Le procédé est-il dans son état validé ? Oui Non

Commentaires :

Rédaction

- Date :
- Nom :
- Signature :

Vérification

- Date :
- Nom :
- Signature :

Approbation

- Date :
- Nom :
- Signature :

Références Bibliographiques

1. Lecoivre D. Techniques de l'Ingénieur. Outils d'analyse des processus [Internet]. 2013. [Cité le 2 octobre 2024]. Disponible sur : <https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/genie-industriel-th6/management-des-supply-chains-enjeux-strategiques-et-pilotage-de-la-performance-42121210/reingenierie-globale-des-processus-ag5255/outils-d-analyse-des-processus-ag5255niv10004.html>.
2. Kovalevsky O. Techniques de l'Ingénieur. Maîtriser le processus de production [Internet]. 2023. [Cité le 2 octobre 2024]. Disponible sur : <https://www.techniques-ingenieur.fr/fiche-pratique/genie-industriel-th6/piloter-et-animer-la-qualite-dt34/maitriser-le-processus-de-production-0466/>.
3. Article L5111-1. Code de la santé publique. Légifrance [Internet]. 2022. [Cité le 5 octobre 2024]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689866/2000-06-22.
4. Caruba T, Jaccoulet E. Formes pharmaceutiques solides et liquides. Pharmacologie et thérapeutiques (2^e édition). 2015. p. 22-28. <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-74634-5.00004-1>.
5. Ph. Eur. Pharmacopée Européenne. 11^{ème} édition. Strasbourg, France : Commission Européenne. Préparations parentérales, chapitre général 07 [Internet]. 2021. [Cité le 8 octobre 2024]. Disponible sur : <https://pheur.edqm.eu/app/11-5/content/default/0520F.htm>.
6. Odou P. Les préparations parentérales. UFR3S Pharmacie, Université de Lille, année universitaire 2016-2017. Cours destiné aux étudiants en pharmacie.
7. Ph. Eur. Pharmacopée Européenne. 11^{ème} édition. Strasbourg, France : Commission Européenne. Méthodes de préparation des produits stériles, chapitre 5.1.1 [Internet]. 2017. [Cité le 8 octobre 2024]. [Disponible sur : <https://pheur.edqm.eu/app/11-5/content/11-5/50101F.htm>].
8. Ph. Eur. Pharmacopée Européenne. 11^{ème} édition. Strasbourg, France : Commission Européenne. Application des concepts F aux procédés de stérilisation par la chaleur, chapitre 5.1.5 [Internet]. 2021. [Cité le 8 octobre 2024]. Disponible sur : <https://pheur.edqm.eu/app/11-5/content/default/50105F.htm>.
9. EMA. European Medicines Agency. Sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container [Internet]. 2019. [Cité le 8 octobre 2024]. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/sterilisation-medicinal-product-active-substance-excipient-primary-container-scientific-guideline>.
10. Ph. Eur. Pharmacopée Européenne. 11^{ème} édition. Strasbourg, France : Commission Européenne. Pyrogènes, chapitre 2.6.8 [Internet]. 2020. [Cité le 8 octobre 2024]. Disponible sur : <https://pheur.edqm.eu/app/11-5/content/default/20608F.htm>.
11. Ph. Eur. Pharmacopée Européenne. 11^{ème} édition. Strasbourg, France : Commission Européenne. Essai d'activation des monocytes, chapitre 2.6.30 [Internet]. 2024. [Cité le 28 octobre 2024]. Disponible sur : <https://pheur.edqm.eu/app/11-5/content/default/20630F.htm>.
12. Ph. Eur. Pharmacopée Européenne. 11^{ème} édition. Strasbourg, France : Commission Européenne. Essai des endotoxines, chapitre 2.6.14 [Internet]. 2018. [Cité le 8 octobre 2024]. Disponible sur : <https://pheur.edqm.eu/app/11-5/content/default/20614F.htm>.

13. Ph. Eur. Pharmacopée Européenne. 11ème édition. Strasbourg, France : Commission Européenne. Essai des endotoxines bactériennes par la méthode du facteur C recombinant, chapitre 2.6.32 [Internet]. 2021. [Cité le 8 octobre 2024]. Disponible sur : <https://pheur.edqm.eu/app/11-5/content/default/20632F.htm>.
14. Ph. Eur. Pharmacopée Européenne. 11ème édition. Strasbourg, France : Commission Européenne. Limpidité et degré d'opalescence des liquides, chapitre 2.2.1 [Internet]. 2017. [Cité le 8 octobre 2024]. Disponible sur : <https://pheur.edqm.eu/app/11-5/content/11-5/20201F.htm>.
15. Esparza J, Lederman S, Nitsche A, Damaso CR. Early smallpox vaccine manufacturing in the United States: Introduction of the “animal vaccine” in 1870, establishment of “vaccine farms”, and the beginnings of the vaccine industry. *Vaccine*. 2020. p.4773-4779. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.05.037>.
16. Ballentine C. Taste of Raspberries, Taste of Death: The 1937 Elixir Sulfanilamide Incident. *FDA consumer magazine* [Internet]. 2018. [Cité le 8 octobre 2024]. Disponible sur : <https://www.fda.gov/about-fda/histories-product-regulation/sulfanilamide-disaster>.
17. Immel B. A Brief History of the GMPs for Pharmaceuticals. *Pharmaceutical Technology*. 2001. p. 44-53.
18. Mannermaa JP, Yliruusi J, Helle MR. A Literature Review of Pharmaceutical Process Validation. *Pharmaceutical Technology Europe* [Internet]. 2003. [Cité le 23 octobre 2024]. Disponible sur : <https://www.pharmtech.com/view/literature-review-pharmaceutical-process-validation>.
19. Ph. Eur. Pharmacopée Européenne. 11ème édition. Strasbourg, France : Commission Européenne. Disponible sur : <https://pheur.edqm.eu/home>.
20. ANSM. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain [Internet]. 2024. [Cité le 23 octobre 2024]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>.
21. EMA. European Medicines Agency. Good manufacturing practice [Internet]. 2022. [Cité le 23 octobre 2024]. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice>.
22. FDA. Food And Drug Administration. 21 CFR Part 210. Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packing, or Holding of Drugs; General [Internet]. 2024. [Cité le 23 octobre 2024]. Disponible sur : <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-C/part-210>.
23. FDA. Food And Drug Administration. 21 CFR Part 211. Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals [Internet]. 2024. [Cité le 23 octobre 2024]. Disponible sur : <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-C/part-211>.
24. OMS. Organisation mondiale de la Santé. Lignes directrices pour l'assurance de la qualité des produits pharmaceutiques : Guide pour les inspections des manufactures pharmaceutiques [Internet]. 1997. [Cité le 23 octobre 2024]. Disponible sur : https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/68527/WHO_VSQ_97.01_fre.pdf.
25. ICH. International Council For Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH Q8 (R2) Pharmaceutical Development. 2005.
26. ICH. International Council For Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH Q9 : Quality Risk Management. 2005.

27. Lugan F. La gestion du risque. Faculté de Pharmacie, Université Paris Saclay, année universitaire 2021-2022. Cours destiné aux étudiants en pharmacie.
28. Hamoudi M. Management de la Qualité - ISO : 9001 - L'essentiel. UFR3S Pharmacie, Université de Lille, année universitaire 2020-2021. Cours destiné aux étudiants en pharmacie.
29. FDA. Food And Drug Administration. Pharmaceutical Quality for the 21st Century A risk-based Approach [Internet]. 2004. [Cité le 23 octobre 2024]. Disponible sur : <https://www.fda.gov/media/77391/download>.
30. Escoubès A. L'approche cycle de vie de la validation des procédés de fabrication pharmaceutiques : l'implémentation du suivi en continu des procédés à un produit historique. Université de Grenoble. Thèse de Docteur en Pharmacie. 2022.
31. FDA. Food And Drug Administration. Guidance for Industry: Process Validation: General Principles and Practices - ECA Academy [Internet]. 2011. [Cité le 23 octobre 2024]. Disponible sur : <https://www.gmp-compliance.org/guidelines/gmp-guideline/fda-guidance-for-industry-process-validation-general-principles-and-practices>.
32. Padickakunnel G, Gupta NV. Modern FDA Guidance and comparative overview of FDA and EMA on process validation. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2014. p. 309-315.
33. Gorsky I. Chapter 9: Process validation stage 3: continued process verification. *Principles of parenteral solution validation: a practical lifecycle approach*. 2020. p. 209-232. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809412-9.00008-3>.
34. EMA. European Medicines Agency. Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions [Internet]. 2016. [Cité le 23 octobre 2024]. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-process-validation-finished-products-information-and-data-be-provided-regulatory-submissions-revision-1>.
35. Potter C, Berridge J et al. PQLI Roadmap: Product design, development, and realization, a science-and risk-based approach to implementation-An overview of ISPE's First PQLI Guide. *International society for pharmaceutical engineering*. 2010. p. 1-6.
36. Rathore AS, Winkle H. Quality by design for biopharmaceuticals. *Revue scientifique : Nature Biotechnology*. 2009. p. 26-34.
37. Do B. Qualité par la conception espace de conception et stratégie de contrôle. Faculté de Pharmacie, Université Paris Saclay, année universitaire 2021-2022. Cours destiné aux étudiants en pharmacie.
38. Namjoshi S, Dabbaghi M, Roberts MS, Grice JE, Mohammed Y. Quality by Design: Development of the Quality Target Product Profile (QTPP) for Semisolid Topical Products. *Pharmaceutics*. 2020. p. 287. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12030287>.
39. Khan A, Naquvi KJ, Haider MF, Khan MA. Quality by design-newer technique for pharmaceutical product development. *Intelligent Pharmacy*. 2014. p.122-129.
40. ICH. International Council For Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH Q11 Development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities). 2012.

41. Yu LX, Amidon G, Khan MA, Hoag SW, Polli J, Raju GK, *et al.* Understanding Pharmaceutical Quality by Design. *AAPS Journal*. 2014. p. 771-783. <https://doi.org/10.1208/s12248-014-9598-3>.
42. Gorsky I. Chapter 7: Process validation stage 1: parenteral process design. *Principles of parenteral solution validation: a practical lifecycle approach*. 2020. p. 137-175. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809412-9.00006-X>.
43. Fukuda IM, Pinto CFF, Moreira S, Saviano AM, Lourenço F. Design of Experiments (DoE) applied to Pharmaceutical and Analytical Quality by Design (QbD). 2018. p. 44-54.
44. Jain S. Quality by design (QbD): A comprehensive understanding of implementation and challenges in pharmaceuticals development. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2014. p. 29-35.
45. EMA. European Medicines Agency. Questions and Answers: Improving the understanding of NORs, PARs, DS_p and normal variability of process parameters [Internet]. 2017. [Cité le 16 septembre 2024]. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/quality-design>.
46. EMA. European Medicines Agency. Questions and answers on design space verification [Internet]. 2013. [Cité le 16 septembre 2024]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-and-answers-design-space-verification_en.pdf.
47. FDA. Food And Drug Administration. Guidance for Industry PAT - A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, manufacturing, and Quality Assurance [Internet]. 2004. [Cité le 16 septembre 2024]. Disponible sur : <https://www.fda.gov/media/71012/download>.
48. ICH. International Council For Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH Q10 on pharmaceutical quality system. 2008.
49. Legrand A. Les comprimés : qualité et fabrication en industrie pharmaceutique : focus sur la qualification validation d'une machine à impression sur comprimés. Faculté de pharmacie. Université de Caen. Thèse de Docteur en Pharmacie. 2024.
50. Pazhayattil A, Alsmeyer D, Chen S, Hye M, Ingram M, Sanghvi P. Stage 2 Process Performance Qualification (PPQ): a scientific approach to determine the number of PPQ batches. *International Society for Pharmaceutical Engineering*. 2016. p. 829-833.
51. A3P-Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie. Continued Process Verification (CPV) : Stratégie visualisation des données [Internet]. 2023. [Cité le 16 septembre 2024]. Disponible sur : <https://www.a3p.org/cpv-strategie-de-visualisation-donnees>.
52. Reifenberg JM, Navarro P, Coste J. La maîtrise statistique des processus appliquée au dépistage génomique viral : approche expérimentale. *Transfusion clinique et biologique*. 2001. p. 410-421. [https://doi.org/10.1016/S1246-7820\(01\)00192-6](https://doi.org/10.1016/S1246-7820(01)00192-6).
53. Ingrand P. Loi normale de Laplace-Gauss : the normal or Gaussian distribution ; what you have to know!. *Journal d'imagerie diagnostique et interventionnelle*. 2017. p. 4-8. [https://doi.org/10.1016/S2543-3431\(18\)30066-6](https://doi.org/10.1016/S2543-3431(18)30066-6).
54. Gorsky I. Chapter 6: Use of statistics in process validation. *Principles of parenteral solution validation: a practical lifecycle approach*. 2020. p.115-136. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809412-9.00005-8>.

55. Mansour S. Contrôle statistique de la qualité dans l'industrie : la maîtrise statistique de processus (La carte de contrôle moyenne de Shewart). *International Journal of Business & Economic Strategy*. 2018. p. 66-71.
56. NIST. National Institute of Standards and Technology. 6.3.1. What are Control Charts? [Internet]. 2012. [Cité le 2 décembre 2024]. Disponible sur : <https://www.itl.nist.gov/div898/handbook/pmc/section3/pmc31.html>.
57. Minitab, LLC. "Que sont les limites de contrôle ?" [Internet]. 2021. [Cité le 2 décembre 2024]. Disponible sur : <https://support.minitab.com/fr-fr/minitab/help-and-how-to/quality-and-process-improvement/control-charts/supporting-topics/basics/what-are-control-limits>.
58. Minitab, LLC. "Limites de spécification dans l'analyse de capacité" [Internet]. 2021. [Cité le 2 décembre 2024]. Disponible sur : <https://support.minitab.com/fr-fr/minitab/help-and-how-to/quality-and-process-improvement/capability-analysis/supporting-topics/basics/specification-limits/#how-are-specification-limits-different-from-control-limits>.
59. Nelson L.S. The Shewhart Control Chart – Test for Special Causes. *Journal of Quality Technology*. 1984. p. 237-239.
60. NIST. National Institute of Standards and Technology. 2.2.2.1. Shewhart control chart [Internet]. 2012. [Cité le 2 décembre 2024]. Disponible sur : <https://www.itl.nist.gov/div898/handbook/mpc/section2/mpc221.htm>.
61. Pillet M. *Appliquer la Maîtrise Statistique des Processus (MSP ou SPC)*. Paris Eyrolles. 2008.
62. Doremus M, Ball C, Gampfer J, Grunkemeier J, Roche M, Leanan L et al. Continued process verification: an industry position paper with example plan. Biophorum operations group [Internet]. 2014. [Cité le 2 décembre 2024]. Disponible sur : <https://www.biophorum.com/download/cvp-case-study-interactive-version/>.
63. Bonnet C. La vérification continue des procédés de fabrication pharmaceutique : contexte, réglementation et implémentation d'un système CPV au sein d'un site de fabrication de substances actives pharmaceutiques. Faculté de Pharmacie. Université de Clermont-Auvergne. Thèse de Docteur en Pharmacie. 2021.
64. Wong P, Walker A, Boyer M, Parag S, Grassi R, O'Neill J, et al. Continued Process Verification of legacy Products in the biopharmaceutical industry. Biophorum Operations Group [Internet]. 2017. [Cité le 2 décembre 2024]. Disponible sur : <https://www.biophorum.com/download/continued-process-verification-cpv-of-legacy-products-in-the-biopharmaceutical-industry/>.
65. McLaughlin E. FDA. Guidance for Industry - Data Integrity and Compliance with Drug cGMP : Questions and Answers. [Internet]. 2018. [Cité le 2 décembre 2024]. Disponible sur : <https://www.fda.gov/media/119267/download>.
66. A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie. DLE (Dossier de Lot Electronique) : les opportunités et les pièges à éviter [Internet]. 2021. [Cité le 6 décembre 2024]. Disponible sur : <https://www.a3p.org/dossier-de-lot-electronique>.
67. Maguire J, Peng D. Office of Process and Facility. FDA/PQRI. « How To Identify Critical Quality Attributes and Critical Process Parameters » [Internet]. 2015. [Cité le 6 décembre 2024]. Disponible sur : <https://pqri.org/wp-content/uploads/2015/10/01-How-to-identify-CQA-CPP-CMA-Final.pdf>.

Université de Lille

UFR3S-Pharmacie

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2024/2025

Nom : LEROY

Prénom : Julien

Titre de la thèse : L'implémentation de la vérification continue des procédés de fabrication pour des médicaments injectables.

Mots-clés : Validation des procédés ; Approche cycle de vie du médicament ; vérification continue ; médicament injectable.

Résumé :

Historiquement, la validation des procédés était une étape réalisée avant la production commerciale. Elle se limitait à l'analyse de trois lots de validation, dans le but de démontrer la robustesse du procédé et sa capacité à produire des médicaments conformes aux exigences qualité requises. Cependant, avec la publication de nouvelles lignes directrices publiées par la FDA et l'EMA, s'appuyant sur les référentiels ICH Q8, Q9 et Q10, la validation des procédés a été redéfinie pour intégrer une approche centrée sur le cycle de vie du médicament. Cette thèse se concentre sur la phase 3 de cette nouvelle approche, à savoir la vérification continue des procédés appliquée aux médicaments injectables. Conformément aux attentes des autorités réglementaires, les procédés de fabrication doivent désormais être surveillés de manière continue tout au long du cycle de vie du produit, et ce jusqu'à l'arrêt de sa commercialisation.

Membres du jury :

Président : Madame Susanne FLORIN-MUSCHERT, Docteur en pharmacie, Maître de Conférence des Universités, Laboratoire de Pharmacotechnie industrielle à l'UFR3S, Pharmacie, Université de Lille.

Directeur, conseiller de thèse : Madame Mounira HAMOUDI, Docteur en Pharmacie, Maître de Conférence des Universités en Pharmacotechnie industrielle à l'UFR3S Pharmacie, Université de Lille.

Assesseur(s) : Monsieur Jean-Baptiste FRIESNER, Docteur en Pharmacie, Pharmacien Assurance Qualité Opérationnelle chez AstraZeneca – Dunkerque.