

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTE DE SANTE

DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2022

THESE 2022 TOU3 2043

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

par

NGUYEN Ho Mai Thy

GESTION DU CYCLE DE VIE DES MÉTHODES ANALYTIQUES DANS LES LABORATOIRES DE CONTRÔLE QUALITÉ ENJEUX ET EXEMPLE D'APPLICATION

Date de soutenance

04 JUILLET 2022

Directeur de thèse : ARELLANO Cécile

JURY

Président : BERNARDES-GENISSON Vania

1^{er} assesseur : DERA EVE Céline

2^{ème} assesseur : NGUYEN Thien Huong

RESUME en français

La gestion du cycle de vie analytique (ALCM) est un processus continu qui vise à évaluer et à améliorer la performance des méthodes analytiques. Son cycle de vie commence par l'identification du besoin jusqu'à la fin d'utilisation ou remplacement de la méthode. Ce processus garantit la maîtrise de la performance et de la conformité d'une méthode analytique durant toute sa période d'utilisation. Afin de prioriser la méthode analytique à optimiser, une analyse de risque est réalisée sur l'ensemble des méthodes analytiques mises en œuvre dans le laboratoire de contrôle qualité (CQ) en utilisant la méthode *Risk Ranking and Filtering*.

Ainsi, le dosage du Polysorbate 80 (PS80) a été identifié comme une méthode à haut risque qui devait être optimisée. Afin de concevoir un plan d'action de correction pour réduire ce risque, tous les collaborateurs du projet ont répondu à une série de questions liées à la technique, via un formulaire, pour dégager les actions à mettre en place. Les résultats positifs obtenus par le laboratoire de développement des méthodes analytiques (Analytical Technical Support) seront ensuite appliqués au service CQ. L'efficacité des actions sera mesurée dans les années suivantes en réévaluant le score critique obtenu lors de l'analyse de risque ALCM pour ce test.

DISCIPLINE administrative : pharmacie

MOTS-CLES : Contrôle Qualité, méthode analytique, HPLC, cycle de vie d'une méthode analytique, ALCM, QbD

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques,

35 Chemin des Maraichers, 31400 Toulouse

Directeur de thèse : ARELLANO Cécile

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 4 avril 2022

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. DELCOURT N.	Biochimie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme KELLER L.	Biochimie	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	Mme BON C. (*)	Biophysique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique	Mme CABOU C.	Physiologie
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie	Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		Mme DERA EVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme GADEA A.	Pharmacognosie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
		M. LE NAOUR A.	Toxicologie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S	Biochimie
		M. PILLOUX L.	Microbiologie
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
M. AL SAATI A	Biochimie	Mme AMRANE Dyhia	Chimie Thérapeutique
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie		
Mme CLARAZ P.	Pharmacie clinique		
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie		
Mme LARGEAUD L	Immunologie		
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie		
Mme STRUMIA M.	Pharmacie clinique		
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique		

It always seems impossible until it's done.

- *Nelson Mandela* -

Remerciements

« Personne ne réussit tout seul. » (Maxence Rigottier)

Au travers de cette thèse, je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué au succès de ma 6^{ème} année en Pharmacie et qui m'ont aidée lors de la rédaction de cette thèse.

Premièrement, je tiens à remercier ma directrice de thèse : Cécile ARELLANO, je suis honorée que vous ayez accepté ce sujet et de m'avoir guidée au cours de ce travail, ainsi que de relire et de corriger ma thèse.

Je remercie également aux autres membres du jury d'avoir accepté de bien vouloir consacrer leur temps à évaluer ma thèse, pour vos conseils et votre disponibilité.

Ensuite, je voudrais remercier Géraldine NAPPEY, mon maître d'apprentissage, pour m'avoir permis de réaliser ce travail dans le cadre d'une alternance au sein du laboratoire de Contrôle Qualité de l'entreprise Sanofi Genzyme. Sa disponibilité et son accompagnement m'ont donné beaucoup de courage dans le quotidien et ont ainsi contribué à alimenter ma réflexion.

Je remercie également les managers et les techniciens de laboratoire pour leurs accueils, leurs conseils et pour m'avoir partagé leurs connaissances.

Je remercie mes amis de la faculté, Andy, Cuong, Bastien, Bertrand, Héloïse et Tess pour tous les moments qu'on a passés ensemble à la faculté.

Un merci tout particulier à Hai Le. Je ne pourrais jamais te remercier assez pour ce que tu as fait et ce que tu es pour moi. Merci pour ta patience infaillible et d'avoir toujours cru en moi.

Enfin, je remercie avec tout mon respect et ma gratitude envers ma famille qui m'a encouragée à suivre mes rêves et de me donner une 2^{ème} opportunité de refaire mes études de pharmacie en France. Votre soutien est indispensable dans ma vie.

Sommaire

Remerciements.....	6
Sommaire.....	7
Tables des figures.....	9
Tables des tableaux.....	11
Tables des annexes.....	12
ABREVIATIONS.....	13
INTRODUCTION.....	15
PARTIE 1 : Les Guidelines ICH et le QbD.....	16
1. La Conférence International d'Harmonisation (ICH)	16
2. ICH Q8 : Développement pharmaceutique	17
3. ICH Q9 : Gestion des risques liés à la qualité.....	20
3.1 Les composants de l'ICH Q9	20
3.2 Les différentes méthodologies de l'analyse de risque.....	21
4. ICH Q10 : Système de qualité pharmaceutique.....	27
5. ICH Q11 : Développement et fabrication de substances pharmaceutiques.....	28
6. Le lien entre les guidelines Q8, Q9, Q10 et Q11.....	29
PARTIE 2 : Le cycle de vie de la méthode analytique	31
1. Introduction.....	31
2. Le rôle de la méthode analytique dans le cycle de vie du produit	32
3. Qu'est-ce que l'approche améliorée Aqbd ?	33
3.1 Performance attendue de la méthode (ATP).....	37
3.2 Espace de conception opérationnelle de la méthode (MODR)	39
3.3 Les éléments clés d'une procédure analytique	40
3.4 L'approche traditionnelle versus l'approche améliorée.....	41
3.5 Les avantages de l'Aqbd sur la validation et le transfert.....	42
4. Cycle de vie de la méthode analytique.....	43
4.2 Qu'est-ce que c'est et pourquoi... ..	43
4.3 Vue générale du cycle de vie	44
4.4 Biais et précision.....	47
4.5 Spécifications et règles de décision	48
4.6 Stage 1 : Conception de la méthode.....	49

4.6	Stade 2 : Qualification de la performance de la méthode.....	56
4.7	Stade 3 : Vérification continue de la performance de la méthode.....	59
4.8	Les variations observées.....	61
5	Guideline ICH Q14	65
6	ALCM dans le cycle PDCA	67
7	Conclusions et perspectives	68
PARTIE 3 :		70
Application de l'approche ALCM dans un laboratoire de CQ.....		70
1.	Préambule	70
1.1	Présentation de l'entreprise :	70
1.2	Présentation du produit phare de Genzyme : Thymoglobuline®	71
1.3	Production de Thymoglobuline :	72
1.4	Service Contrôle Qualité	74
2.	Matériels impliqués dans le projet	75
2.1	Les résultats d'analyses aux laboratoires CQ.....	75
2.2	Les résultats défailants	76
2.3	Les résultats et analyses invalides	78
3.	Présentation globale le projet ALCM dans le contexte industriel	78
3.1	Stade 1 : Le développement de la MA.....	79
3.2	Stade 2 : La qualification de performance de la MA.....	81
3.3	Stade 3 : L'évaluation continue des performances des méthodes analytiques.....	85
4.	Résultats de l'analyse de risque	93
4.1	La méthode de dosage du PS80 par HPLC en phase inverse	95
4.2	Évaluation ALCM.....	97
Conclusion		105
Bibliographie.....		106
Annexes		112
Glossaire		126

Tables des figures

Figure 1. Démarche QbD issue de l'ICH Q8.	19
Figure 2. Les principaux éléments du développement pharmaceutique	19
Figure 3. Processus de gestion des risques liés à la qualité (ICHQ9)	21
Figure 4. La structure d'un système de qualité pharmaceutique (ICH Q10)	28
Figure 5. Interaction entre les différents documents référentiels ICH qualité	29
Figure 6. Les attentes de la méthode analytique.....	32
Figure 7. Flux de travail AQbD	35
Figure 8. Description schématique du développement des méthodes de CQ conformément au QbD	36
Figure 9.. Cycle de vie de la méthode analytique.....	45
Figure 10. Utilisation la règle de décision simple	48
Figure 11. Règle de décision utilisant des bandes de garde basée sur l'erreur analytique totale	49
Figure 12. Règle de décision utilisant des zones d'indécision basée sur l'erreur analytique totale	49
Figure 13. Diagramme d'Ishikawa utilisé pour identifier les variables potentielles....	51
Figure 14. La relation entre le développement, la validation et le transfert de la MA59	
Figure 15. Comparaison entre les variations normales et anormales (chap. 1220) ..	62
Figure 16. Les objectifs de la nouvelle ligne directrice ICH Q14	66
Figure 17 . Application de l'approche PDCA dans le cycle de vie de la MA.....	67

Figure 18. Site de production de Genzyme Polyclonals à Gerland	71
Figure 19. Schéma simplifié de la production de Thymoglobuline®	71
Figure 20. Schématisation du procédé de fabrication de la Thymoglobuline®	73
Figure 21. Le processus de gestion des résultats aux laboratoires CQ	75
Figure 22. Processus de gestion des résultats défailants	77
Figure 23. Approche en 3 phases du cycle de vie de méthode analytique	78
Figure 24. Processus de développement de méthode	80
Figure 25. Processus de vérification continue de performance des méthodes analytiques CPPV.....	86
Figure 26. Formule topologique du Polysorbate 80.....	95
Figure 27. Cartographie du test du dosage du PS80 par HPLC en phase inverse ...	96
Figure 28. Répartition des invalidités obtenues de 2017 à 2020.....	98
Figure 29. Schéma récapitulatif des étapes de la technique et de l'application des actions de l'ALCM.....	98
Figure 30. Niveaux des flacons avant et après hydrolyse à 37°C pendant 48h	100
Figure 31. Flacons à clipper VS flacons à visser.....	101

Tables des tableaux

Tableau 1. Tableau comparatif des outils de management du risque.....	26
Tableau 2. Les avantages de l'ATP.....	39
Tableau 3. Les grandes sources de variabilité (site a3p).....	53
Tableau 4. Les avantages de l'approche ALCM par rapport à l'approche traditionnelle	69
Tableau 5. Les paramètres à évaluer selon ICH Q2A/B	82
Tableau 6. Bilan de suivi des paramètres de performance analytique.....	88
Tableau 7. Grille d'évaluation des critères, pondération, niveau de risque – Robustesse.....	89
Tableau 8. Grille d'évaluation des critères, pondération, niveau de risque – Etat validé	89
Tableau 9. Grille d'évaluation des critères, pondération, niveau de risque – Maîtrise technique	90
Tableau 10. Tableau d'hierarchisation du risque.....	90
Tableau 11. Les méthodes à risques identifiées en 2020	94

Tables des annexes

Annexe 1. Les MA développés dans le cycle de vie du médicament.....	113
Annexe 2. Aperçu de l'approche améliorée pour le développement de la méthode	114
Annexe 3. Trois étapes dans l'approche du cycle de vie proposé par USP.....	115
Annexe 4. Procédé de fabrication de la Thymoglobuline	116
Annexe 5. Trame de rapport de criticité par méthode pour priorisation des méthodes à évaluer.....	117
Annexe 6. Exemple une trame de rapport de criticité de la méthode de dosage du PS80.....	118
Annexe 7. Outil de priorisation des actions de remédiations.....	119
Annexe 8. Représentation schématique du déploiement du processus de vérification Continue de performance des méthodes analytiques	120
Annexe 9. Les 31 méthodes analytiques concernées par le projet ALCM.....	121
Annexe 10. Cartographie du risque associée à la performance des méthodes des laboratoires CQ	123
Annexe 11. La méthode de dosage du PS80.....	124

ABREVIATIONS

Ac	Anticorps
ADCC	Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps
Ag	Antigène
AI	Active Ingredient (ou Principe active)
ALCM	Analytical Life Cycle Management ou Cycle de vie des méthodes
ATP	Analytical Target Profil
ATS	Analytical Technical Support
ATY	Atypique
CC	Change control
CPPV	Vérification Continue de Performance des méthodes analytiques
CQ	Contrôle Qualité
ETA	Étude Technique Approfondie
FP	Final Product
GRH	Globules Rouges Humains
GVHD	Réaction du greffon contre l'hôte aiguë et chronique
HPLC	Chromatographie liquide haute performance
HSE	Hygiène-Sécurité-Environnement
ICH	The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IgG	Immunoglobulines G
ILI	Investigation Laboratoire Initiale
INV	Invalidité
IPC	In-process control
LT	Lymphocytes T
MP	Matière première
MPQ	Manufacturing Process Qualification
MSAT	Manufacturing Science and Technology
OOL	Out of Limit
OOS	Out of Specification
OOT	Out of Trend
PFV	Produit Final Vrac
PR	Produit Réparti
PS80	Polysorbate 80

PVI	Produit Vrac Intermédiaire
QbD	Quality by Design
RSD	Relative Standard Deviation
SOP	Standard Operating Procedure
SPF	Specific-Pathogen Free
SST	System Suitability Test
TR	Témoin de résolution
TV	Témoin de validité
USP	United States Pharmacopeia

INTRODUCTION

De nos jours, le concept de cycle de vie d'un produit (1) prend une place centrale dans la gestion d'un système qualité pharmaceutique. Afin de bien gérer le portefeuille de l'entreprise et d'élaborer la démarche stratégique, l'implémentation de ce concept est primordiale du développement pharmaceutique à la fabrication commerciale, jusqu'au retrait du produit.

Récemment, le concept de cycle de vie s'est étendu vers les procédures analytiques développées pour contrôler la qualité des médicaments. Il consiste à concevoir, développer, valider et finalement remplacer la méthode. Le conseil international sur l'harmonisation (ICH) a imposé la mise en place d'une nouvelle ligne directrice qui inclura cette notion : ICH Q14 (2). De plus, l'USP a proposé un nouveau chapitre général <1220> "Le cycle de vie des méthodes analytiques" (ALCM) à intégrer dans la Pharmacopée (3). Un intérêt croissant pour cette notion a été également observé dans l'environnement non réglementé, comme lors des étapes de R&D où la vérification de la performance d'une méthode à travers le "Quality-by-Design" (QbD) se développe de plus en plus. Cela contribue fortement à la réduction des coûts de la méthode pendant son cycle de vie.

En bref, l'ALCM est un processus de gestion du cycle de vie d'une méthode analytique permettant de maintenir et d'assurer sa performance et sa conformité tout au long de son utilisation.

Le présent document a pour objectif de présenter dans une première partie les principes généraux des guidelines ICH et le concept du QbD. Ensuite, dans la seconde partie, le cycle de vie d'une méthode analytique et le nouvel chapitre de l'US Pharmacopée seront abordés. Dans ce document, les termes « procédure analytique » et « méthode analytique » sont utilisés de manière interchangeable.

Enfin, la dernière partie présente l'application de la gestion de cycle de vie d'une méthode analytique au laboratoire de contrôle qualité dans un site de production du bio médicament. Un exemple d'évaluation ALCM d'une méthode de dosage avec le plan d'action associé seront détaillés.

PARTIE 1 : Les Guidelines ICH et le QbD

1. La Conférence International d'Harmonisation (ICH)

Née en 1990, la Conférence Internationale d'Harmonisation (ICH) élabore des exigences techniques relatives aux produits pharmaceutiques à usage humain. C'est une organisation créée par les autorités de réglementation et les représentants de l'industrie pharmaceutique d'Europe, du Japon et des États-Unis.

En 2015, l'ICH change de gouvernance et devient « International Council for Harmonisation », établie en tant qu'association internationale, et organisation à but non lucratif et entité juridique de droit suisse. Les objectifs d'ICH restent les mêmes : promouvoir la santé globale dans le monde entier, il a pour but d'harmoniser un certain nombre d'exigences réglementaires, de faciliter la commercialisation des produits pharmaceutiques. Sa mission est d'obtenir des médicaments enregistrés en garantissant la sûreté, la qualité et l'efficacité (4).

Il élabore, entre-autres activités, des guidelines répartis en en 4 grandes thématiques :

- Q – Exigences de **Q**ualité
- S – Exigences de **S**écurité
- E – Exigences d'**E**fficacité
- M – Exigences **M**ultidisciplinaires

Dans les années 2000, une nouvelle approche de la qualité en production pharmaceutique s'est fait sentir par le comité de Pilotage d'ICH. Elle est établie sur une base scientifique solide, une gestion de risque et sur un système de gestion de qualité approprié. De ce fait, les directives ICH Q8, Q9 et Q10 sont nées.

2. ICH Q8 : Développement pharmaceutique

Le développement pharmaceutique est une étape longue et coûteuse dans le cycle de vie d'un médicament. Il permet d'éviter le manque de connaissance ou la non-maîtrise de la variabilité sur les matières et les procédés. Afin de fournir aux clients un produit de qualité manière constante, l'ICH Q8 décrit les principes de la **qualité par la conception** ou « Quality by Design » (QbD) (5). Elle définit les informations des facteurs ayant un impact sur la qualité et qu'il faut détailler dans le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Le concept du QbD repose sur une approche scientifique visant à évaluer l'impact des facteurs qui sont susceptibles d'avoir un incident sur la qualité du produit et leurs interactions. Les connaissances acquises aux cours de ces études approfondies lors du développement pharmaceutique fournissent aux scientifiques une meilleure compréhension des produits et des process. Elles permettent d'établir un espace de conception (Design Space - DS), des spécifications et des contrôles de fabrication. Le DS se définit comme un espace, délimité par un ensemble de paramètres ou spécifications, à l'intérieur duquel la qualité est garantie. Il autorise donc plus de souplesse par rapport à une approche traditionnelle fixant une seule valeur de spécification dont on ne peut s'écarter et présente un avantage sur le plan réglementaire.

En s'appuyant sur les connaissances préalables structurées, la démarche de qualité par conception (QbD) est une approche de développement qui commence par définir des objectifs prédéfinis et s'appuie sur le produit, la maîtrise des procédés et sur la gestion de risque qualité. L'objectif est de faciliter un développement davantage basé sur la science ainsi que de favoriser l'amélioration continue pour assurer des produits de qualité. En effet, cette approche se base sur l'identification des Attributs Qualité Produits qui sont influencés par la mise en œuvre du process. Ainsi, la deuxième partie du guideline ICH Q8 détaille la démarche QbD et définit les notions suivantes :

- **Le Profile Qualité cible du produit** (6) (*QTPP – Quality Target Product Profile*) : c'est un résumé des caractéristiques qualité du médicament qui devront être atteintes pour assurer le niveau de qualité, sécurité et efficacité requis du produit fini. Il est le profil idéal que l'on souhaite pour le produit.

- **Les Attributs Qualité Critiques du produit** (6) (CQA - Critical Quality Attributes) et **les Attributs critiques de Formulation du Produit** (CFP – Critical formulation attributes) : ce sont des propriétés/ caractéristiques physiques, chimiques, biologiques ou microbiologiques qui doivent être définies dans des limites précises pour assurer le niveau de qualité requis pour le produit. Ces attributs seront la base pour les spécifications du produit. Par exemple la teneur en substance active, dissolution ou désagrégation, teneur en eau liée à un risque d'hydrolyse, l'existence d'un polymorphisme...
- **Les paramètres critiques du procédé** (6) (CPP – Critical Process Parameter) : ce sont des paramètres ont un impact direct sur les attributs qualité. Donc, ils nécessitent d'être contrôlés. Par exemple : le temps de séchage pour une opération de fabrication, le choix des méthodes analytiques pour des opérations de contrôle ...

Cette démarche permet d'identifier comment les CQA sont influencés dans la mise en œuvre du process à l'aide de nombreux outils comme la gestion des risques qui peut faire appel à différents outils d'analyses de risques, les plans d'expériences, les outils statistiques...Par conséquent, l'espace de conception et la stratégie de contrôle seront déterminés (7) (8)(voir **figure 1**).

- **L'espace de conception** (DS – Design Space) : c'est un espace multidimensionnel dans lequel chaque paramètre peut varier en maintenant la qualité, l'efficacité et la sécurité du produit.
- **La stratégie de contrôle** (Control Strategy) décide des contrôles mis en œuvre pour justifier que les produits fabriqués ont une qualité maîtrisée. Par exemple :
 - Pour les produits, les matières premières et intermédiaires, on se fie aux spécifications.
 - Pour le suivi du procédé, nous basons sur les « In-process control » (IPC), « In-process testing » (IPT), le suivi des paramètres et les conditions opératoires au regard du risque identifié.

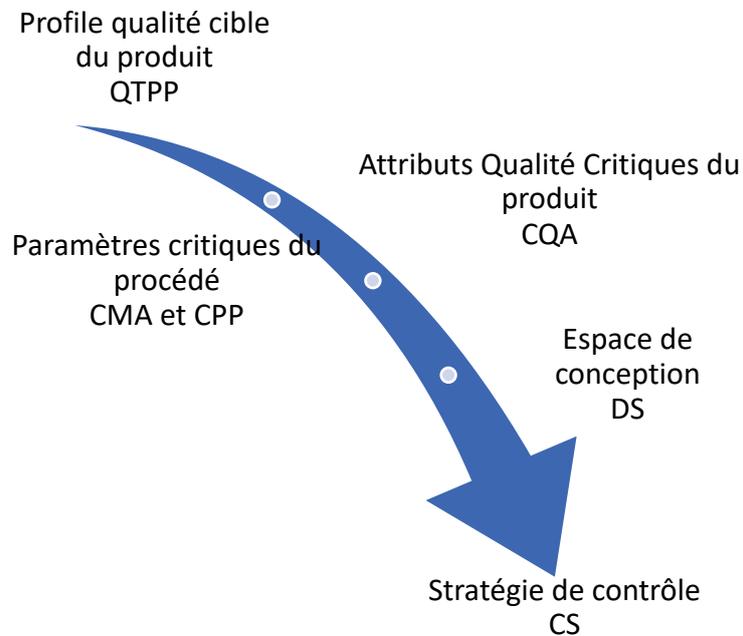


Figure 1. Démarche QbD issue de l'ICH Q8.

En appliquant cette démarche de Quality by Design, l'entreprise pharmaceutique peut fabriquer un produit bien défini avec plus de souplesse et ainsi optimiser potentiellement sa production, éviter les coûts non-qualités (en raison d'une plus grande flexibilité pour les spécifications) et la perte de temps. Une fois que le développement pharmaceutique a été bien défini, la gestion des risques doit être étudiée dans un deuxième temps.

En résumé, les principaux éléments du développement pharmaceutique sont regroupés dans la **figure 2** suivante.

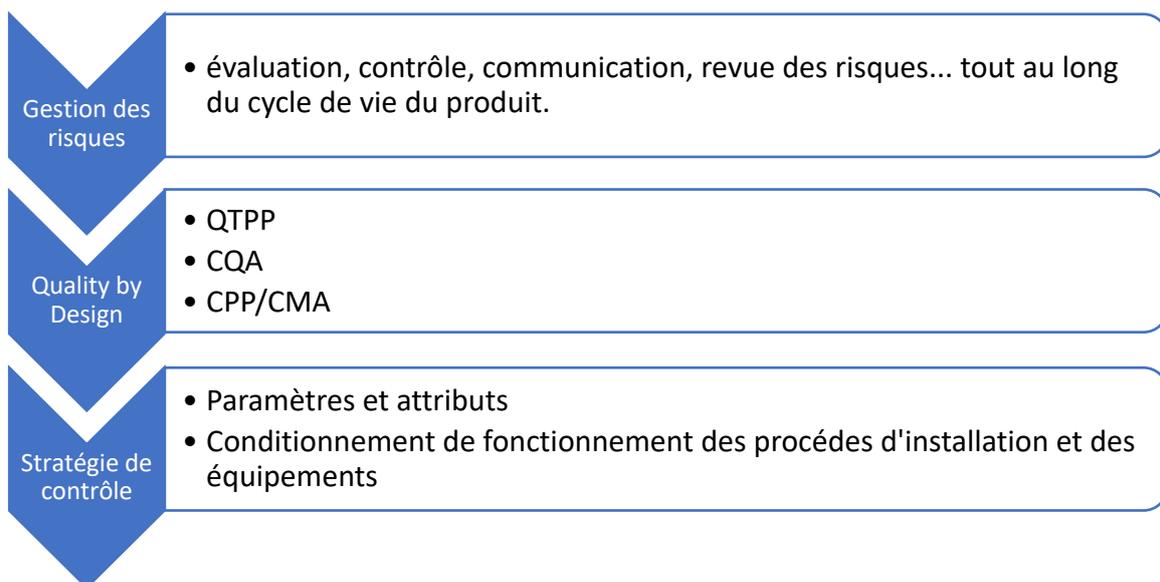


Figure 2. Les principaux éléments du développement pharmaceutique [11]

3. ICH Q9 : Gestion des risques liés à la qualité

Cette directive vise à proposer une approche systématique de la gestion des risques liés à la qualité (9). Elle présente des principes et des exemples d'outils de gestion des risques qui peuvent être appliqués tout au long du cycle de vie du produit. Deux principes fondamentaux de la gestion des risques (9) sont :

- **L'évaluation des risques qualité** basée sur les connaissances scientifiques et reliée à la protection du patient.
- **Le niveau d'effort** ainsi que la documentation du management des risques est proportionnel au niveau de risque encouru.

3.1 Les composants de l'ICH Q9

L'ICH Q9 propose 3 niveaux de gestion de risque :

1. **L'appréciation des risques** consiste à déterminer les dangers et à analyser et évaluer les risques associés à ces dangers. L'objectif est de décrire clairement le problème et de déterminer l'outil approprié de gestion des risques afin d'examiner le danger. Le résultat obtenu est soit une estimation quantitative des risques (exprimée en probabilité) ou soit une description qualitative d'une gamme de risques (exprimée en « élevé/ moyen/ faible »).
2. **La maîtrise des risques** comprend la prise de décisions visant la réduction et /ou l'acceptation des risques. En effet, l'intensité des efforts doit être proportionnelle au risque afin de le réduire à un niveau acceptable.
3. Le résultat du processus devrait faire l'objet de **la surveillance des risques**. Tous les événements prévus (par ex. : résultats de l'examen du produit, inspections, vérifications, contrôles des changements) ou imprévus (par ex. : cause fondamentale révélée par les enquêtes sur les défaillances, rappel) qui pourraient avoir une influence sur la décision initiale concernant la gestion des risques liés à la qualité doivent être bien tracés.

En outre, l'information sur les risques doit être communiquée et partagée entre les parties intéressées. Le produit/résultat du processus de gestion des risques doit être également communiqué et documenté. Le processus de gestion des risques selon ICH Q9 est représenté dans la figure 3 ci-dessous.

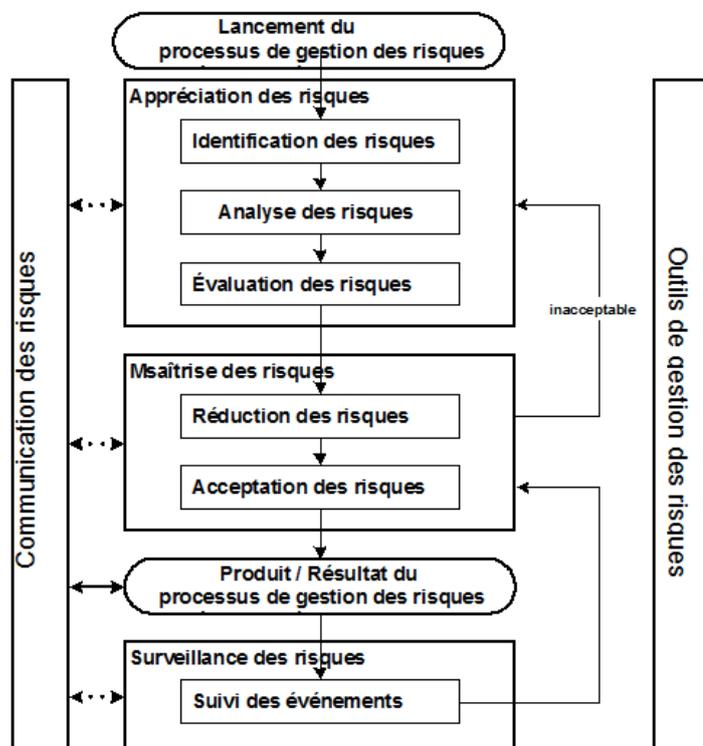


Figure 3. Processus de gestion des risques liés à la qualité (ICHQ9)

3.2 Les différentes méthodologies de l'analyse de risque

Afin de mener à bien le processus de gestion des risques lié à la qualité, de nombreuses méthodologies ont été développées comme outils d'aide, par exemple :

- **Les outils basiques** comme les diagrammes, les listes de contrôle, la description des processus.
- En divisant le processus complexe en différentes étapes, **l'analyse des modes de défaillance et de leurs effets (AMDE)** permet d'évaluer les modes de défaillance potentiels dans le procédé et leurs effets probables sur les résultats et/ou l'efficacité du produit.
- **L'analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité (AMDEC)** est une extension de la méthodologie précédente permettant de

comprendre le degré de gravité des conséquences d'une défaillance, de la probabilité de chacune de ces conséquences et de leur détectabilité. Le résultat obtenu est un « score » de risque relatif pour chaque mode de défaillance.

- **L'analyse par arbre de panne (AAP)** est une approche représentée visuellement sous forme d'arbre à plusieurs niveaux de défaillance. En considérant une branche d'arbre comme une hypothèse de panne, elle permet aux spécialistes de comprendre le procédé et les liaisons entre les défaillances. A partir de cela, on peut remonter jusqu'à la cause profonde du défaut et proposer des améliorations convenables.
- Si on est suffisamment familiarisé avec le produit et le procédé de fabrication, **l'analyse des risques et maîtrise des points critiques (HACCP)** peut être choisie comme un outil systématique, proactif et préventif permettant d'assurer la qualité, la fiabilité et la sécurité du produit. Elle est utilisée pour déterminer les points de contrôle critiques et le résultat nous facilite la surveillance de ces points dans le cycle de vie du produit.
- Partant sur le principe que les risques sont en écarts par rapport aux paramètres de conception ou de fonctionnement du système, **l'analyse risques-exploitabilité (HAZOP)** est utilisée pour évaluer les dangers dans le procédé. Le résultat obtenu est une liste des opérations critiques qui facilitera la surveillance périodique des points critiques dans le procédé de fabrication.
- Quand on dispose de peu d'information détaillée sur la conception, **l'analyse préliminaire des dangers (APD)** est utile pour analyser des systèmes existants ou la priorisation des dangers.
- En outre, si un système est complexe et nécessite l'évaluation d'un grand nombre de facteurs quantitatifs et qualitatifs pour chaque risque, **le classement et filtrage des risques (Risk ranking and filtering)** permet de comparer et de classer les risques. Cette méthode est particulièrement utile dans les cas où l'éventail de risques et les conséquences à gérer sont variés et difficiles à comparer au moyen d'un seul outil.

- **Les outils statistiques** comme les cartes de contrôles, les plans d'expériences et le diagramme de Pareto permettent une évaluation efficace des données et facilitent une prise de décision plus fiable.

Chacun des outils de management du risque présentés ci-dessus ont leurs avantages et leurs inconvénients (10). J'ai donc choisi de les regrouper dans un tableau pour les comparer et faciliter ainsi le choix de ces outils en fonction de la situation de risque à analyser et à maîtriser.

Outils	Avantages	Inconvénients
AMDEC	<ul style="list-style-type: none"> • Aide à la hiérarchisation des risques et des actions ; • Facile à utiliser ; • Très efficace par la mise en commun de l'expérience et de la compétence de chaque participant du groupe de travail. 	<ul style="list-style-type: none"> • Lourdeur d'application car sa réalisation exige un travail fastidieux ; • La gravité est parfois difficile à évaluer, • La méthode peut être réalisée seulement par le personnel qui possède de l'expérience et de la compétence.
Analyse préliminaire des risques (PHA)	<ul style="list-style-type: none"> • Flexibilité de l'outil : conçu pour analyser les risques d'un système, cet outil est opérationnel pour les processus organisationnels ; • Identification des risques ; • Aide au choix des actions de prévention ; • Hiérarchisation des risques (aide à la décision) ; • Applique lorsqu'on a peu d'informations ; • Permet un examen relativement rapide des situations dangereuses sur des installations. 	<ul style="list-style-type: none"> • Difficulté de quantification de la criticité ; • Doit être suivie d'une autre méthode.
Analyse des risques et	<ul style="list-style-type: none"> • Étude approfondie du processus ; 	<ul style="list-style-type: none"> • Définition du périmètre de l'étude ;

<p>maîtrise des points critiques (HACCP)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hiérarchisation des actions et des risques ; • Adapté aux processus organisationnels et facile à mettre en œuvre sous réserve que la description du processus ait été faite en amont ; • Permet de déterminer des actions de réduction de risques. 	<ul style="list-style-type: none"> • Description du processus ; • Notion de points critiques ; • Évaluation de la fréquence et de la gravité, quantification des risques peut être difficile ; • Surveillance des points de contrôle critiques ; • Vérification de l'efficacité des actions.
<p>Arbres de défaillance (FTA)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Met en évidence la cause principale ; • Résout complètement le problème et n'en entraîne pas d'autres ; • Permet d'évaluer l'impact de facteurs multiples sur un problème donné ; • Permet de considérer des combinaisons d'évènements ; • Permet de déterminer les priorités pour la prévention d'accidents potentiels. 	<ul style="list-style-type: none"> • Mettre en œuvre au préalable des méthodes d'analyse des risques.
<p>Analyse des risques et</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Évite entre autres de considérer, tous les modes de défaillances possibles pour chacun des 	<ul style="list-style-type: none"> • Analyse difficilement des évènements résultant de la combinaison simultanée de plusieurs

<p>d'opérabilité HAZOP</p>	<p>composants ;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Permet une analyse de risque simplifiée ; • Réalisation de l'étude au sein d'un groupe de travail rassemblant différents métiers, • Méthode d'analyse systémique liée aux installations avec circuits fluides ; • Contribution au respect des normes en matière de sécurité ; • Principe simple ; • Large domaine d'application. 	<p>défaillances ;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Difficilement réalisable sur un nouveau système ; • Difficile d'établir une liste exhaustive des causes de dérives potentielles, notamment dans les systèmes transverses ; • Consommation de temps ; • Méthode uniquement qualitative ; • Exigeante.
<p>Risk ranking and filtering</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Accepte un haut degré de complexité ; • Flexible pour tout type de risque ; • Extensible pour inclure de multiples facteurs de risque ; • Peut être utilisé avec différent système d'évaluation quantitative et qualitative du risque. 	<ul style="list-style-type: none"> • Peut nécessiter des efforts importants dans l'établissement des facteurs/critères de risques et dans l'évaluation des risques ; • Décomposer le risque en composants ; • Les résultats peuvent être difficiles à corréler directement avec le risque absolu.

Tableau 1. Tableau comparatif des outils de management du risque

4. ICH Q10 : Système de qualité pharmaceutique

L'ICH Q10 décrit un modèle de base d'un système management de qualité pharmaceutique efficace qui est fondé sur les concepts de qualité de l'Organisation Internationale de Normalisation (ISO) (1). Elle complète les exigences réglementaires des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et l'ICH Q8 et Q9. En effet, cette directive permet d'assurer des produits de qualité et une amélioration au long du cycle de vie du produit. A savoir que ce cycle comprend les activités de développement pharmaceutique, du transfert de technologie, la fabrication commerciale et l'arrêt du produit (voir **figure 4**). De cette manière, le système qualité pharmaceutique doit inclure les responsabilités de la direction à travers la politique qualité, le manuel qualité et son domaine d'application, le monitoring de la performance du procédé et de la qualité du produit, les actions correctrices et préventives, la gestion des changements et la revue de direction.

Par conséquent, tous ces départements industriels doivent communiquer et travailler en harmonisation pour assurer la continuité d'informations de chacune des étapes du cycle de vie du produit. Donc, en ajoutant aux exigences des BPF régionales, la mise en œuvre de l'ICH Q10 doit faciliter (1) :

- La réalisation du produit de qualité approprié,
- Le maintien un état de contrôle efficace
- L'amélioration continue de la qualité d'un produit, des procédés, des innovations et du système de qualité pharmaceutique.

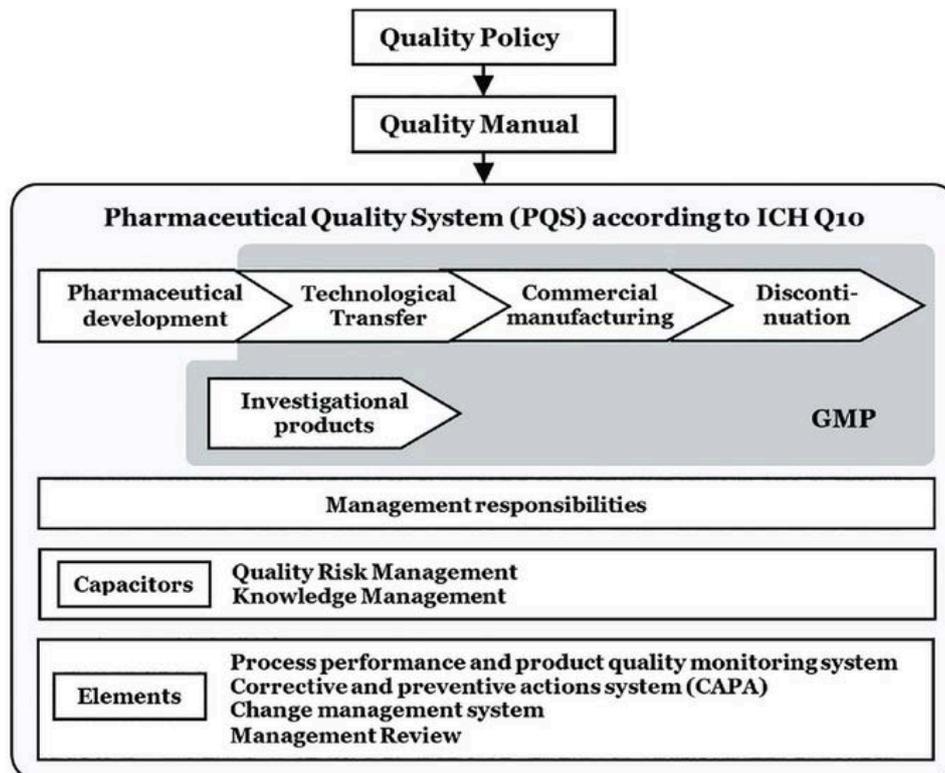


Figure 4. La structure d'un système de qualité pharmaceutique (ICH Q10)

5. ICH Q11 : Développement et fabrication de substances pharmaceutiques

Apparue en 2012, cette ligne directrice promeut la sécurité, l'efficacité et la qualité du principe actif (PA) (11). Elle décrit les approches pour développer un processus de fabrication de la substance médicamenteuse, et fournit également des informations qui doivent être figurés dans le module 3 du CTD. En outre, ICH Q11 fournit des précisions sur les principes et les concepts décrits dans les lignes directrices de l'ICH sur le développement pharmaceutique (ICH Q8), la gestion des risques liés à la qualité (ICH Q9) et le système de qualité pharmaceutique (ICH Q10) en ce qui concerne le développement et la fabrication de la substance médicamenteuse.

Le développement du PA se déroule de la même manière que pour un produit pharmaceutique. Une entreprise peut choisir de suivre différentes approches pour développer une substance médicamenteuse. La différence notable est que la

fabrication d'une substance pharmaceutique doit répondre aux recommandations des directives Q6A (12) et Q6B (13).

Dans une **approche traditionnelle**, les paramètres de processus sont définis et la stratégie de contrôle de la substance médicamenteuse est généralement basée sur la démonstration de la reproductibilité du processus et des tests répondant aux critères d'acceptation établis. Tandis que dans une **approche « améliorée »**, la gestion des risques et les connaissances scientifiques sont utilisées pour identifier et comprendre les paramètres de processus à travers les attributs de qualité critiques (CQA) et élaborer des stratégies de contrôle appropriées applicables tout au long du cycle de vie de la substance médicamenteuse. Comme abordé dans l'ICH Q8, une meilleure compréhension de la substance médicamenteuse et de son processus de fabrication peut créer la base d'approches réglementaires plus flexibles.

6. Le lien entre les guidelines Q8, Q9, Q10 et Q11

Les 4 lignes directrices sont complémentaires les unes des autres et favorisent le bon déroulement du cycle de vie d'un produit. Leurs interactions ainsi que leurs complémentarités avec les normes ISO et BPF sont présentés dans la **figure 5** (14).

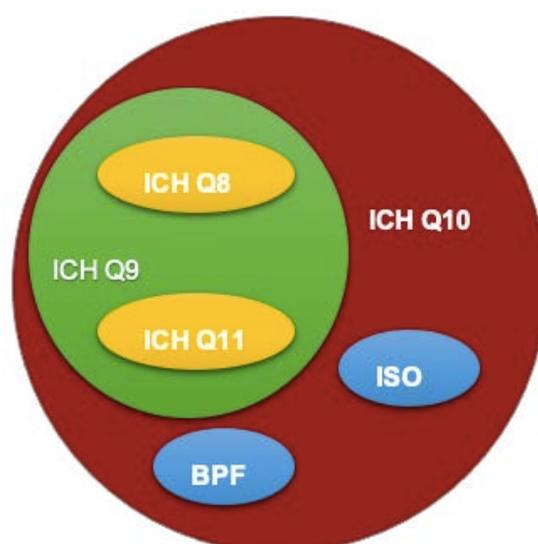


Figure 5. Interaction entre les différents documents référentiels ICH qualité

Elles promeuvent la réduction du nombre de non-conformités, l'optimisation du temps de travail, l'automatisation des procédés, l'innovation et l'amélioration continue ainsi qu'une flexibilité réglementaire.

PARTIE 2 : Le cycle de vie de la méthode analytique

1. Introduction

En 2010, la Fédération Européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques (EFPIA¹) et le groupe de Recherche Pharmaceutique et Fabricants Américains (PhRMA²) ont publié un document conjoint pour stimuler la discussion et le débat de l'industrie autour des opportunités d'application des principes QbD aux mesures analytiques (15). Ce sujet est maintenant communément appelé « *approche améliorée pour le développement et l'utilisation des procédures analytiques* » ou *AQbD*.

Ce chapitre considère de manière holistique les activités qui ont eu lieu tout au long du cycle de vie d'une procédure analytique et fournit un schéma général de l'approche qui est parfaitement cohérente avec le concept de QbD que j'ai détaillé dans le premier chapitre.

Le nouveau concept met l'accent encore une fois sur l'importance de l'approche scientifique solide et de la gestion des risques de qualité lors du développement, le contrôle et l'utilisation de la méthode analytique. Le but de ce chapitre est de décrire comment appliquer ce concept via les définitions et les illustrations d'utilisation de ce concept amélioré.

¹ The European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations

² The Pharmaceutical Research and Manufacturers of America

2. Le rôle de la méthode analytique dans le cycle de vie du produit

Les méthodes de contrôle qualité jouent un rôle indispensable dans le contrôle de production des médicaments. Elles constituent une partie importante associée à sa fabrication et de la documentation soumise aux organismes de réglementation ; elles font partie de l'engagement du fabricant envers ces organismes (16). Par conséquent, le développement, la validation et la gestion du cycle de vie des méthodes analytiques bien planifiés garantissent la qualité des tests. L'objectif est de mesurer de manière stable des attributs de qualité du principe actif ainsi que du produit final afin de garantir la sécurité et l'efficacité du médicament pour le patient (voir **annexe 1**).

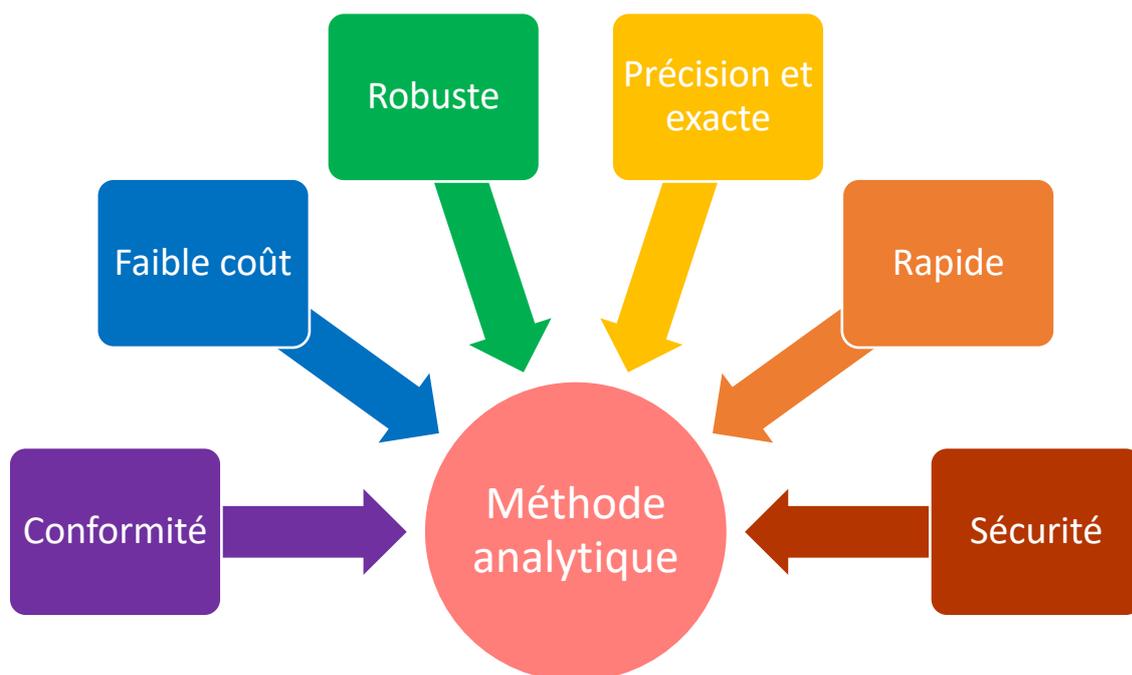


Figure 6. Les attentes de la méthode analytique [18]

Cependant, pour un produit enregistré sur plusieurs marchés, une gestion efficace du cycle de vie et une démarche d'amélioration continue sont entravées par une variété de législation de post-approbation différente selon les pays et un manque d'harmonisation entre les organismes réglementaires. En effet, nombreuses méthodes de CQ sont en retard sur le développement technique. Par conséquent,

l'ICH a élaboré le concept « Cycle de vie de la méthode analytique » autrement dit ALCM via la ligne directrice ICH Q14.

3. Qu'est-ce que l'approche améliorée AQbD ?

Le cycle de vie d'une MA comprend généralement toutes les activités : du développement à la validation, au transfert, à l'exécution opérationnelle et au contrôle des modifications jusqu'à l'arrêt définitif de la MA. L'application de l'approche améliorée pour le développement et l'utilisation de la MA dans le cadre ALCM s'aligne sur l'un des principes clés de Gestion des Risques liés à la Qualité : ICH Q9 (9) .

Cette approche concentre l'effort de développement sur la compréhension des sources de variabilité et le contrôle des paramètres qui affectent réellement la procédure analytique, c'est-à-dire le résultat rapportable : « output ». Cela se traduira par des procédures analytiques robustes qui sont contrôlées dans des plages de paramètres opérationnels prédéterminés et/ou des intervalles afin qu'elles fournissent systématiquement le résultat dans les critères de performances cibles prédéfinis.

Comme abordé précédemment, cette approche utilise des données scientifiques et est basée sur les risques qui s'appuient sur les concepts et les outils décrits dans l'ICH Q8, Q9, Q10 et Q11 et certaines directives de validation de processus associées (17). Elles seront appliquées ensuite pour acquérir une meilleure compréhension de la procédure analytique tout au long de son cycle de vie (**annexe 2**).

Les contrôles analytiques d'un produit pharmaceutique comprennent les tests de spécifications, les références aux procédures et les critères d'acceptation – tels que décrits dans ICH Q6A et B (12) (13). Les critères d'acceptation sont généralement liés aux attributs de qualité définis. Dans l'approche améliorée, les exigences de mesure pour chaque attribut de qualité sont définies dans un profil cible analytique (ATP), qui peut être utilisé comme un outil de facilitation le

développement, la qualification, la vérification et l'amélioration continue des procédures analytiques.

Par exemple pour la méthode de dosage par chromatographie, le développement de la méthode dépend de la connaissance et de la complexité de l'échantillon, de l'expérience de l'opérateur, de la disponibilité des équipements tels que les colonnes et les solvants, ainsi que de l'objectif de la séparation.

Auparavant, lors de cette étape, le choix des conditions pour une séparation finale était souvent effectué par une approche de test et d'échec, par exemple en faisant varier un facteur à la fois (one factor at time – OFAT) et en examinant la résolution des pics jusqu'à ce qu'une méthode appropriée soit trouvée. Cette approche prend beaucoup de temps, en particulier lorsque plusieurs paramètres sont identifiés comme cruciaux pour la méthode. De plus, elle aboutit souvent à une performance non robuste lorsqu'elle est transférée dans un autre laboratoire car les interactions entre les paramètres n'ont pas été prises en compte.

Par conséquent, la stratégie de développement de la méthode traditionnelle présente un risque d'échec plus élevé, qui nécessite toujours un protocole de revalidation étendu après le transfert de la méthode ou le développement d'une méthode alternative. De ce fait, il peut en résulter une augmentation du coût de la méthode.

Le QbD tel que défini par l'ICH Q8 peut être étendu aux méthodes analytiques et aboutit à une approche systématique comprenant la définition des objectifs de la méthode, l'évaluation des risques, la spécification de l'espace de conception, la mise en œuvre d'une stratégie de contrôle et l'amélioration continue pour augmenter la robustesse de la méthode, il est également appelé **Qualité par Conception Analytique** (AqbD).

L'AqbD comprenait une évaluation précoce des risques pour identifier les paramètres qui ont un impact sur les performances de la méthode, mais également les risques associés à la variabilité tels que la préparation des échantillons, la configuration des équipements et les conditions environnementales. Comme décrit dans l'ICH Q9, l'évaluation des risques est faite à l'aide de nombreux outils, par

exemple, le diagramme d'Ishikawa ou l'analyse du mode de défaillance... Ces outils peuvent être utilisés à diverses étapes du développement d'une méthode analytique pour chercher les paramètres ayant le plus d'effet sur les performances de la méthode. En outre, l'Aqbd permet d'avoir des feedbacks en continuité et une interaction anticipée entre les étapes et maintenir les critères de performance de la MA (8).

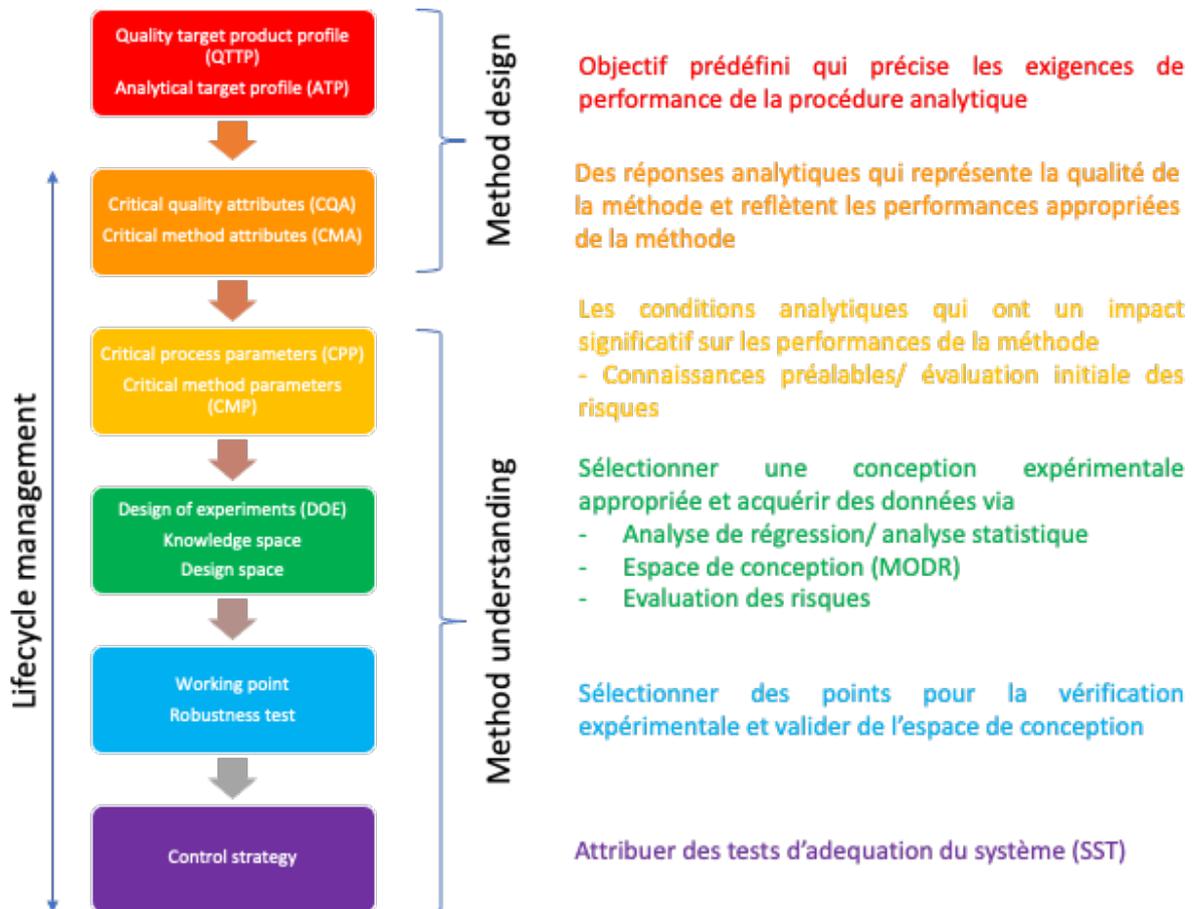


Figure 7. Flux de travail Aqbd

En résumé, la compréhension de la méthode facilite (8) :

- Les stratégies de contrôle telles que les tests d'adéquation du système (SST)
- L'évaluation des risques de la méthode analytique
- La prise en charge des changements à l'intérieur de l'espace de conception en assurant sa robustesse et son performance
- La gestion du cycle de vie de la méthode analytique

L'AqbD s'applique bien au développement de la méthode car elle permet en obtenir une méthode rapide et robuste avec une meilleure compréhension de la méthode. En deuxième lieu, elle facilite l'évaluation des risques de la méthode et les stratégies de contrôle en tenant compte des différentes sources de variabilité, ce qui permet d'anticiper les différents problèmes durant le cycle de vie des méthodes analytiques. Enfin, avec l'AqbD, nous pouvons avoir une flexibilité réglementaire, car toute variation au sein de l'espace de conception n'est pas considérée comme un changement de la méthode (8).

De ce fait, en considérant les guidelines ICH Q8-Q9-Q10-Q11, l'approche pour le développement d'une méthode analytique est résumée dans la figure ci-dessous (16).

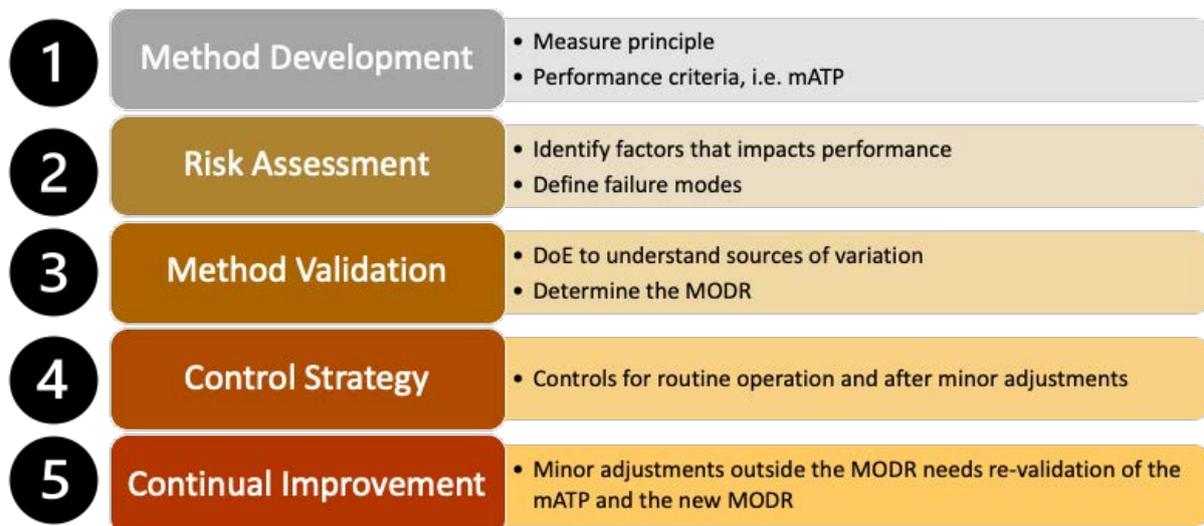


Figure 8. Description schématique du développement des méthodes de CQ conformément au QbD

La conception et le développement d'une méthode sont considérés comme **l'étape 1**. Il consiste à déterminer quel est l'objectif de la méthode et ce qui doit être mesuré. Ensuite, une technique appropriée est choisie et les performances souhaitées de la méthode sont détaillées (ATP). Il est important de comprendre les principes fondamentaux de la méthode : les variables principales et leurs influences dans l'analyse. Lors de cette étape, il faut prendre en compte tous les aspects de la phase de développement, y compris la préparation des échantillons ainsi que la préparation des solutions standards pour s'assurer que la méthode finale est robuste et adaptée à l'usage. Par conséquent, peu d'effort investi dans l'étape de conception

peut générer des résultats non reproductibles ainsi que des problèmes de robustesse, voire une durée de vie raccourcie des équipements.

A **l'étape 2**, des évaluations des risques sont effectuées lors du développement et de la validation de la méthode pour assurer la performance à long terme de la méthode conformément aux ATP. Cela devrait être fait en impliquant des analystes et des experts ayant une expérience de la méthode en cours de développement et une connaissance préalable de la technique et des méthodes similaires.

Tandis qu'à **l'étape 3**, en utilisant le plan d'expérience (Design of experiments - DOE) avec des outils statistiques multivariés, le facteur identifié dans l'évaluation des risques doit être évalué. Sur la base des évaluations des risques, de l'évaluation ultérieure des modes de défaillance et des études de réponse dans le DOE, un ensemble de paramètres combinées appelées l'espace de conception (MODR) peut être défini dans lequel les performances de la méthode sont pleinement comprises.

Ensuite, **l'étape 4** implique la planification des contrôles pour assurer des performances adéquates dans chaque opération de la méthode, généralement sous la forme d'un test d'adéquation du système (SST test).

Enfin, **la dernière étape** est l'amélioration continue qui peut se faire sous la forme d'ajustements du point de travail à l'intérieur du MODR validé.

3.1 Performance attendue de la méthode (ATP)

Dans chaque procédure analytique, un objectif prédéfini est primordial : il stipule l'exigence de la performance de la méthode. Ces exigences sont décrites dans « Analytical target profil » (ATP), qui est un élément fondamental de l'approche du cycle de vie des procédures analytiques. Selon l'utilisation prévue de la méthode, les exigences peuvent inclure l'exactitude, la précision, la sélectivité, la sensibilité, la linéarité et/ou la robustesse, mais aussi les coûts totaux d'analyse et la facilité des opérations (18).

L'ATP joue un rôle similaire au profil de produit cible de qualité (QTPP) défini dans l'ICH Q8 (5). Les exigences réglementaires ou les orientations de l'industrie, qui incluent des limites ou des plages d'acceptation pour les attributs de qualité spécifiques peuvent donc contribuer à l'élaboration de celui-ci.

Une fois défini, l'ATP peut être utilisé pour (5) (18) (19) :

- Diriger le choix d'une méthode analytique appropriée.
- Soutenir l'évaluation des risques et l'évaluation systémique des variables de la procédure. Comme l'ATP est utilisé pour avoir une compréhension complète des paramètres d'entrée affectant le résultat rapportable de la MA.
- Servir de point focal pour l'amélioration continue et le change control de la procédure analytique dans le cadre du concept ALCM.

L'ATP doit être établi avant le développement de la méthode et être liée à l'objectif de la méthode, et non à une technique analytique spécifique. Donc l'ATP peut être utilisé pour piloter toutes les activités du cycle de vie analytique : le développement de la méthode, la qualification de la méthode et la vérification continue des performances de la méthode y compris le « change control ».

Les avantages de l'ATP sont décrits dans le tableau ci-dessous (20).

Développement de la méthode	<ul style="list-style-type: none"> - Faciliter la sélection des méthodes et conseils pour le développement de méthodes - Utilisation correcte de l'ATP garantit que la méthode sélectionnée et développée est adaptée à l'objectif requis - Avoir un lien clair entre la performance de la méthode, les CQAs et leurs critères d'acceptation
Validation de la méthode	<ul style="list-style-type: none"> - L'ATP fournit des critères de validation axés sur les objectifs
Cycle de vie de la méthode	<ul style="list-style-type: none"> - Garantir les procédures analytiques adaptées à l'objectif dans le cadre de la stratégie de contrôle des

	produits commercialisées. - Fournir des critères de comparaison entre la méthode actuelle et celle nouvelle.
--	---

Tableau 2. Les avantages de l'ATP

Par exemple, sur la base d'une analyse de risque, les caractéristiques connues du produit (la substance médicamenteuse), et la capacité de la technique de dosage (HPLC par exemple) (21), l'entreprise peut décider de la probabilité qu'elle est prête à accepter associée à une erreur systématique (erreur de type 1) concernant une spécification de produit. Dans l'exemple ci-dessous, la probabilité est de 5 %.

La règle de décision peut être plus détaillée comme ci-dessous :

Le lot de substance médicamenteuse sera considéré conforme si le résultat du test se situe entre 98,0 et 102,0 %. La probabilité qu'un lot acceptable tombe en dehors de cette plage ne doit pas dépasser 5 %.

Le profil cible analytique peut maintenant être déterminé. Le laboratoire qualifie la procédure analytique pour une plage de concentration plus large que la spécification afin de tenir compte de la variabilité de la concentration de l'échantillon.

La procédure d'analyse doit être en mesure de quantifier la substance médicamenteuse en présence d'impuretés et de produits de dégradation potentiels, sur une plage de 80 % à 120 % de la concentration nominale avec une précision et une incertitude telles que le résultat à déclarer se situe à ± 2 % de la valeur vraie avec une probabilité d'au moins 95 %.

3.2 Espace de conception opérationnelle de la méthode (MODR)

A partir de l'ATP, la robustesse de la méthode doit être démontrée en développant des plans d'expériences (DOE). Elles décrivent l'effet des paramètres sur la performance de la méthode. Cette connaissance permet de déterminer des régions robustes de la méthode, autrement dit, la région de conception opérationnelle de méthode (MODR).

Le MODR est analogue au concept d'espace de conception de l'ICH Q8. Des approches de conception expérimentale univariées et/ou multivariées peuvent être déployées pour établir un MODR, de sorte qu'une compréhension approfondie des interactions et de la criticité des paramètres de la procédure, en ce qui concerne leur impact sur des critères de performance spécifiques, et le résultat rapportable, peut être atteint. Le MODR constitue une région dans laquelle des changements peuvent être apportés sans impact sur le résultat, c'est à dire le MODR garantit que l'ATP est satisfaite.

3.3 Les éléments clés d'une procédure analytique

L'approche améliorée comprend une évaluation systématique des données entrées et de leurs impacts sur la robustesse de la méthode. Cela facilite la mise en place des contrôles au sein de la procédure analytique. L'ICH Q8 définit la stratégie de contrôle comme un ensemble planifié de contrôles, dérivé de la compréhension actuelle du produit et de son processus, qui garantit la performance du processus et la qualité du produit.

De manière analogue, une MA pourrait contenir les éléments clés suivant :

- ***Un test d'adéquation du système (SST)*** tel que décrit dans ICH Q2 R1 et les pharmacopées. Les limites SST qui doivent garantir que les critères ATP sont systématiquement respectés et que la performance de la méthode est contrôlée de manière appropriée. Les critères SST peuvent inclure la résolution, la précision, la limite de détection, les critères de linéarité, etc.
- ***Une instruction détaillée*** qui spécifie clairement les paramètres nécessitant des contrôles supplémentaires lors de l'évaluation des risques, au cours du développement ou de la validation. L'instruction permet de former les analystes à la MA.
- ***Une stratégie de réplication*** définie (replicate strategy), par exemple le nombre d'injections et de préparations d'échantillons qui définit le résultat à rapporter. En augmentant le nombre de répétitions, la précision de la valeur peut être améliorée.

- **Un système de gestion de qualité** qui prend en compte la gestion de risque, la gestion des changements (change control).
- **Une surveillance continue** des critères critiques prédéfinis afin d'identifier quand les changements ou les adaptations seront nécessaires.

Au fur à mesure, les ATP associés à chacun des attributs de qualité doivent être affinés au besoin pour garantir que la méthode associée est pleinement en évolution. Si les exigences de performance ou les spécifications changent, les ATP peuvent être révisés en conséquence.

3.4 L'approche traditionnelle versus l'approche améliorée

L'approche traditionnelle est généralement un processus itératif et univarié mettant l'accent sur la satisfaction de critères de validation prédéfinis, et sur l'utilisation limitée de l'évaluation des risques et de la conception expérimentale structurée. Tandis que l'approche AQbD diffère fondamentalement par sa double reconnaissance :

- D'identifier et de comprendre systématiquement les paramètres de procédure multivariés interconnectés qui ont le potentiel d'influencer la performance de la procédure analytique.
- D'évaluer les risques de qualité posés par ces paramètres en fonction de leur impact sur le résultat à déclarer.

Cette compréhension holistique facilite les activités du cycle de vie telles que le transfert, l'amélioration des procédures analytiques et le soutien aux investigations en fournissant une base de connaissance commune et de référence pour la performance des procédures. Pour les méthodes développées traditionnellement, ces activités sont souvent exécutées de manière indépendante, avec des redondances qui conduisant à une gestion du changement moins efficace.

Un ATP pourrait également être développé et appliqué rétrospectivement à une procédure analytique traditionnelle à des fins de surveillance et d'améliorations continues, si cela est jugé approprié. Par exemple, à la suite des investigations sur

les résultats OOS/OOT ou, pour un resserrement post-approbation d'une limite de spécification, il peut être utile de revoir ou même de définir les performances analytiques pour la première fois. Dans l'approche améliorée, l'ATP est prospective et sert de point focal pour l'amélioration continue de la MA.

3.5 Les avantages de l'Aqbd sur la validation et le transfert

En utilisant une évaluation de risque et des plans d'expériences lors du développement de la méthode, une meilleure compréhension des paramètres de la méthode sont essentiels à la livraison des résultats adaptés à l'objectif. En outre, le MODR renforce la continuité de la chaîne de production en réduisant les risques liés aux procédures analytiques et en permettant des enquêtes hors spécifications et hors tendance (OOS/OOT) de manière plus efficace.

Dans l'AQbD, la qualification et la vérification des performances de la MA font partie du cycle de vie, c'est-à-dire elles ne sont plus des activités singulières mais plutôt une partie de l'assurance continue tout au long du déploiement de la méthode.

En résumé, les avantages de l'approche améliorée comprennent une procédure analytique fiable avec des critères de performance basés sur les exigences de l'ATP. De plus, il y aura moins de probabilité d'« échec », moins d'OOS/OOT et enfin la compréhension de la méthode est beaucoup plus robuste car elle est construite à partir des interactions des paramètres critiques de la méthode.

4. Cycle de vie de la méthode analytique

4.1 Qu'est-ce que c'est et pourquoi...

En 2015, la directive de la *Food and Drug Administration* (FDA) a déclaré « Une fois que la méthode analytique (y compris les méthodes officinales) est validée (ou vérifiée) et mise en œuvre avec succès, elle doit être suivie pendant le cycle de vie du produit pour s'assurer en permanence qu'elle reste adaptée à l'usage auquel elle est destinée. »

En outre, l'analyse des tendances sur la performance de la méthode doit être effectuée périodiquement pour évaluer son efficacité. Dans le cas où la performance n'est pas atteinte, il faut revalider tout ou une partie de la méthode ou envisager une méthode nouvelle ou alternative.

Comme le cycle de vie du produit, celui de la méthode analytique inclut le développement de la méthode, la qualification de la méthode et puis, la vérification de la performance de la méthode. Il fournit des informations pour définir et développer une procédure analytique qui répond aux critères d'acceptation. La méthode fait ensuite partie de la vérification continue pour démontrer qu'elle répond toujours aux critères prédéfinis pendant toute sa durée de vie.

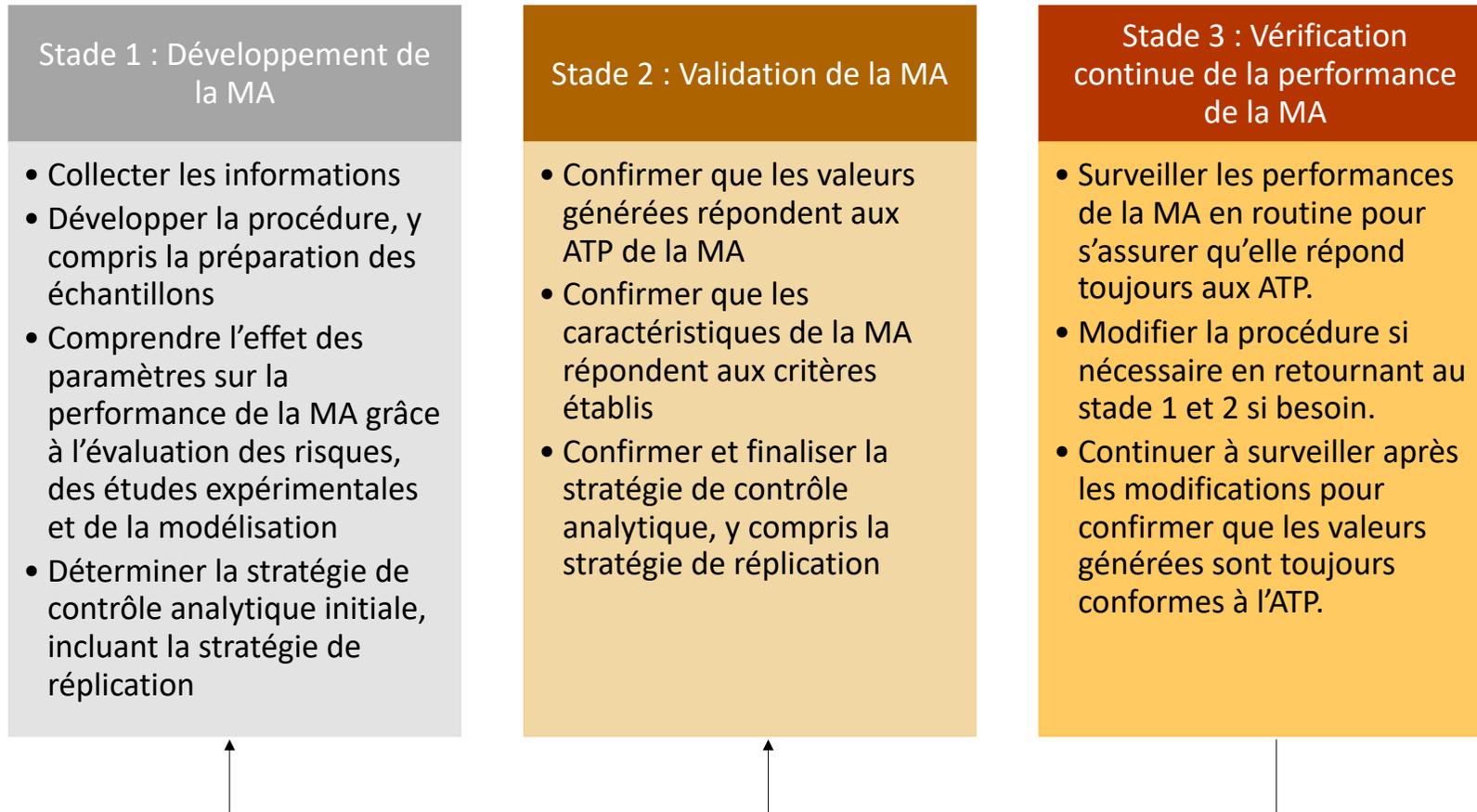
Cette approche doit être appliquée à toutes les procédures, à savoir que le niveau d'effort doit être compatible avec (8):

- L'utilisation prévue
- La complexité de la méthode
- La phase de développement du produit
- L'impact de la mesure sur la qualité du produit

4.2 Vue générale du cycle de vie

Comme détaillé au paragraphe 3.1, le cycle de vie de la procédure analytique comprend le profil cible analytique (ATP), autrement dit la performance attendue de la méthode et les trois étapes qui sont représentées ci-dessous. La pharmacopée a consacré un nouveau chapitre à ce sujet comme abordé dans le chapitre précédent. Il présente les principaux points à prendre en compte que nous allons détailler dans cette partie (3) (22).

Performance attendue de la méthode (ATP)



Amélioration continue
Figure 9.. Cycle de vie de la méthode analytique

L'ATP est liée à son application et à l'attribut de qualité à mesurer. Elle s'applique à toutes les étapes du cycle de vie de la méthode et sert à affirmer que la méthode concernée est conforme avec les limites réglementaires et de la fabrication. Par exemple, les limites de quantification doivent être prises en compte lors de l'établissement des critères ATP pour une méthode quantitative.

Le stade 1 est la **conception et le développement de la méthode** qui comprennent les connaissances acquises à travers des expériences de développement et aux évaluations des risques. La sortie de l'étape 1 se compose de :

- L'ensemble des conditions de la procédure qui minimise le biais de la méthode, et fournit une précision appropriée et réponse à l'ATP.
- La compréhension de l'effet des paramètres (par ex : la température, la longueur d'onde, le débit, etc...) sur la performance de la méthode.
- L'optimisation des caractéristiques de la performance de la procédure analytique telles que l'exactitude, la précision, la pertinence du modèle d'étalonnage, la sélectivité et la sensibilité : cela comprend une stratégie de réplication (*replicate strategy*).
- La stratégie de contrôle analytique (*control strategy*) qui est un ensemble de contrôles (SST et autres) nécessaires pour assurer une bonne performance de la méthode.

La stade 2 est la **qualification de la procédure analytique**. Elle consiste en des études conçues pour démontrer que la méthode développée est adaptée à l'usage auquel elle est destinée au laboratoire. C'est à dire les valeurs générées par la méthode répondent aux critères d'ATP. A la fin de cette étape, la stratégie de réplication et la performance de la MA seront confirmées.

Enfin, **la stade 3** est la **vérification continue de la performance de la MA**. Elle implique la surveillance de la procédure analytique en routine et la conformation de la méthode à l'ATP. Cette surveillance garantit que les performances sont

maintenues à un niveau acceptable tout au long de la durée de vie de la MA. En outre, le stade 3 peut fournir une indication précoce des problèmes potentiels ou des tendances défavorables et identifier les changements requis pour la procédure analytique. Dans le cas où il y aura un changement dans la méthode, cette étape permettra de garantir que la méthode modifiée répondra toujours aux critères définis dans l'ATP.

4.3 Biais et précision

Le développement, la validation et la vérification de la MA se concentrent sur les caractéristiques spécifiques de la méthode. Par exemple, le développement de la méthode de dosage par chromatographie est axé sur la réalisation des objectifs tels que l'exactitude, la précision (répétabilité et fidélité intermédiaire), détermination de la limite de détection et de quantification et de la robustesse. Ils se concentrent sur les 2 aspects principaux qui sont :

- **Le biais** (ou la justesse) : il exprime la différence entre la valeur moyenne obtenue à partir d'une large série de résultats d'essais et une valeur de référence. Elle est déterminée généralement par rapport à un matériau de référence certifié.
- **La précision** (ou la fidélité) : elle exprime l'étroitesse de l'accord entre une série de mesures obtenues à partir de plusieurs prises d'essai provenant d'un même échantillon homogène dans les conditions précises.

Le lien entre les caractéristiques de la méthode et l'ensemble du biais et de précision doivent être pris en compte lors du développement. Cela peut conduire à une meilleure compréhension et évaluation des risques associés à la méthode.

La méthode développée doit avoir le moins de biais possible, mais s'il y a un biais dans la procédure, son impact doit être mesuré. Des limites appropriées pour le biais et la précision de l'ATP peuvent être déterminées en fonction de plusieurs facteurs, notamment :

- La criticité de l'attribut qualité mesuré

- Le risque qu'une erreur inacceptable puisse se produire
- La largeur de la plage d'acceptation pour l'attribut de qualité mesuré
- L'impact potentiel sur la sécurité clinique ou l'efficacité qu'une erreur analytique peut avoir.

Après avoir pris en compte ces facteurs, le biais et la précision peuvent être déterminés. Une fois que ceux-ci ont été déterminés, la distribution des valeurs mesurées doit se situer dans une plage de données.

4.4 Spécifications et règles de décision

La règle de décision permet de déterminer si un matériau est conforme aux spécifications. Il existe plusieurs types de règles de décision, la plus courante étant la **règle de décision simple**, où le matériau répond aux spécifications si la valeur à déclarer se situe dans une plage d'acceptation. Dans le cas contraire, il ne répond pas aux spécifications.

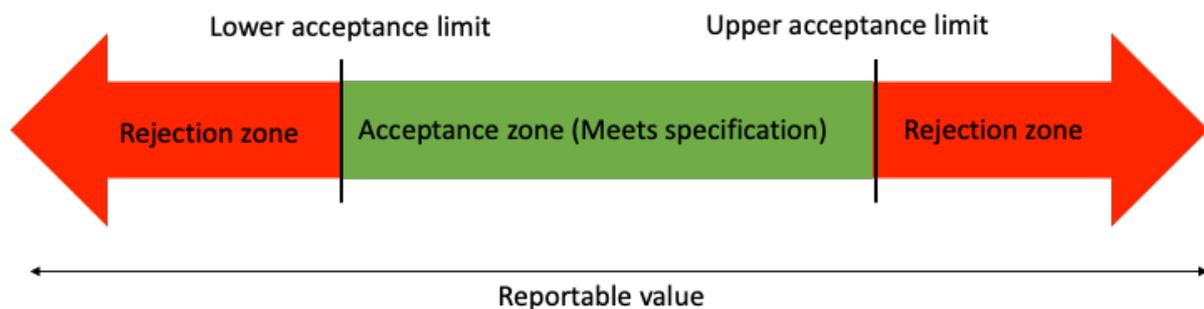


Figure 10. Utilisation la règle de décision simple (22)

Il est important de considérer la nature du matériau testé et la manière dont les spécifications sont établies. Si les critères d'acceptation de la spécification se situent dans la plage sûre et efficace, l'utilisation de la règle de décision simple selon laquelle la valeur à déclarer doit se situer dans la plage d'acceptation de la spécification offre une protection adéquate.

Cependant, plus la plage d'acceptation est proche de la plage sûre et efficace, plus l'impact de la distribution de l'erreur analytique totale peut avoir sur les risques liés aux règles de décision. Dans le cas où la plage sûre et efficace est connue avec précision, des bandes de garde peuvent être appliquées à cette plage

en se basant sur la distribution de l'erreur analytique totale afin de déterminer la plage d'acceptation.

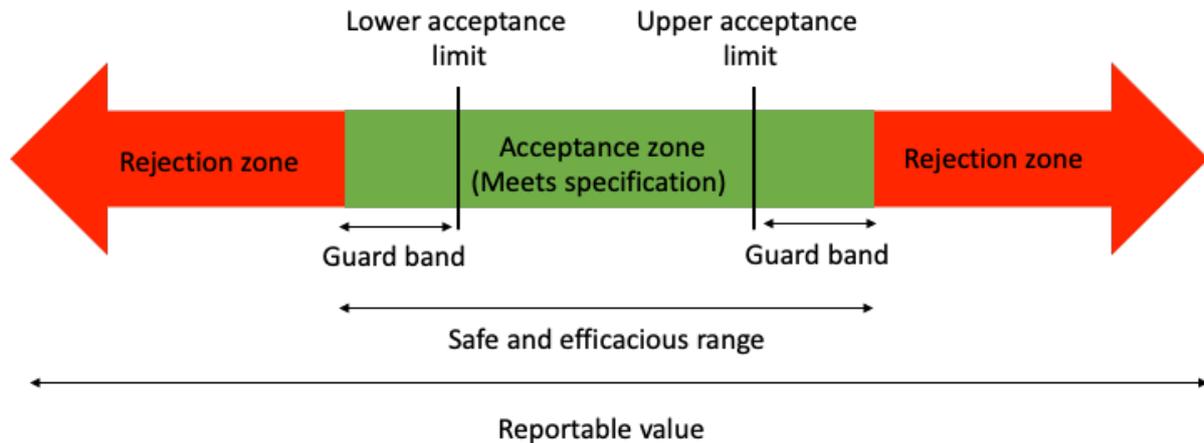


Figure 11. Règle de décision utilisant de bandes de garde basée sur l'erreur analytique totale (22)

Dans les situations où une réduction supplémentaire des risques est souhaitée, des tests supplémentaires peuvent être effectués avec une zone d'indécision ajoutée. Lorsque la valeur à déclarer se situe dans cette zone, un plan d'échantillonnage et de test supplémentaire sont appliqués pour déterminer si la valeur est conforme ou pas.

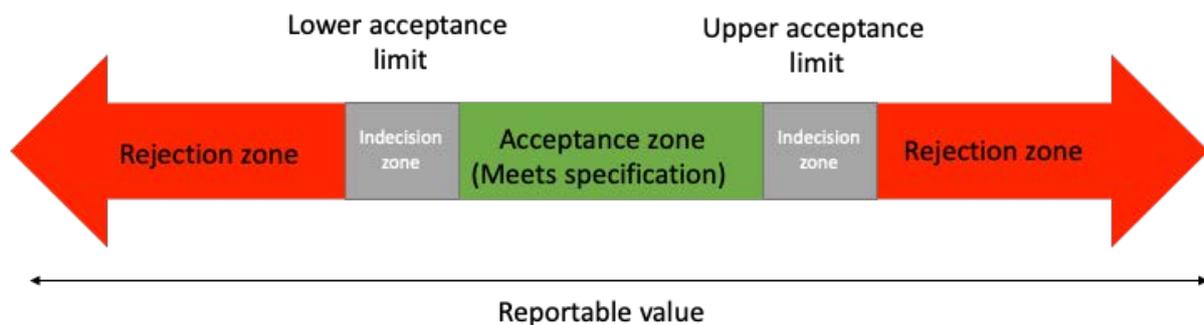


Figure 12. Règle de décision utilisant des zones d'indécision basée sur l'erreur analytique totale (22)

4.5 Stage 1 : Conception de la méthode

4.5.1 Préparation pour le développement de la MA

Lorsque c'est possible, des ATP doivent être établis pour les attributs de qualité avant de développer la méthode. Des connaissances préalables peuvent

aider aux analystes à construire la nouvelle méthode, qui peuvent inclure : les propriétés physico-chimiques de la substance à analyser ; des informations des substances de références, réactifs, équipements trouvés dans la littérature et toute autre information pertinente liée aux exigences opérationnelles, telles que le type/la configuration des équipements et la préparation des échantillons.

4.5.2 Développement de la MA

Ce travail commence par la compréhension des paramètres analytique qui ont des impacts sur les performances et sur l'ATP de la méthode. Il est important de définir les objectifs de développement en fonction du niveau de robustesse souhaité et du risque associé à la procédure. Le résultat de ce processus fournit des conditions de fonctionnement de la procédure qui seront davantage estimées et évaluées en fonction des risques.

4.5.3 Gestion des risques qualité (QRM) et la procédure analytique

Comme détaillé dans l'ICH Q9, le QRM (9) est un processus d'évaluation, de contrôle, de communication et d'examen du risque pour que la qualité de la valeur déclarable tout au long du cycle de vie de la méthode analytique soit respecté (23).

L'objectif du processus est d'évaluer les conditions de la procédure proposée et d'identifier les contrôles appropriés sur ses paramètres qui garantissent que la procédure est conforme à l'ATP. Toutes les variables associées à la procédure analytique doivent être prises en compte, y compris la préparation des échantillons, des références et des paramètres environnementaux (par exemple la température du laboratoire, l'humidité, etc). Également, les activités du QRM peuvent être appliquées au cours du développement de la procédure analytique de façon formelle ou informelle afin d'éliminer ou de réduire les principales sources de biais et de précision.

La première étape du processus QRM est l'évaluation des risques, qui commence par l'identification des risques (9). Afin de faciliter cette étape, la procédure analytique peut être décrite sous forme d'un processus avec des

éléments entrants et sortants. Pour cela, chaque partie du processus peut être décomposée en des sous-étapes. Il est important de prendre en compte toutes les étapes, de la préparation des échantillons jusqu'à la quantification. Des outils tels que les diagrammes d'Ishikawa peuvent être utilisés avec les cartes de processus pour identifier les variables associées à chaque étape de la méthode. La figure suivante illustre une gamme de variables à prendre en compte lors de l'étape de préparation de l'échantillon dans une analyse de type HPLC (3) (18).

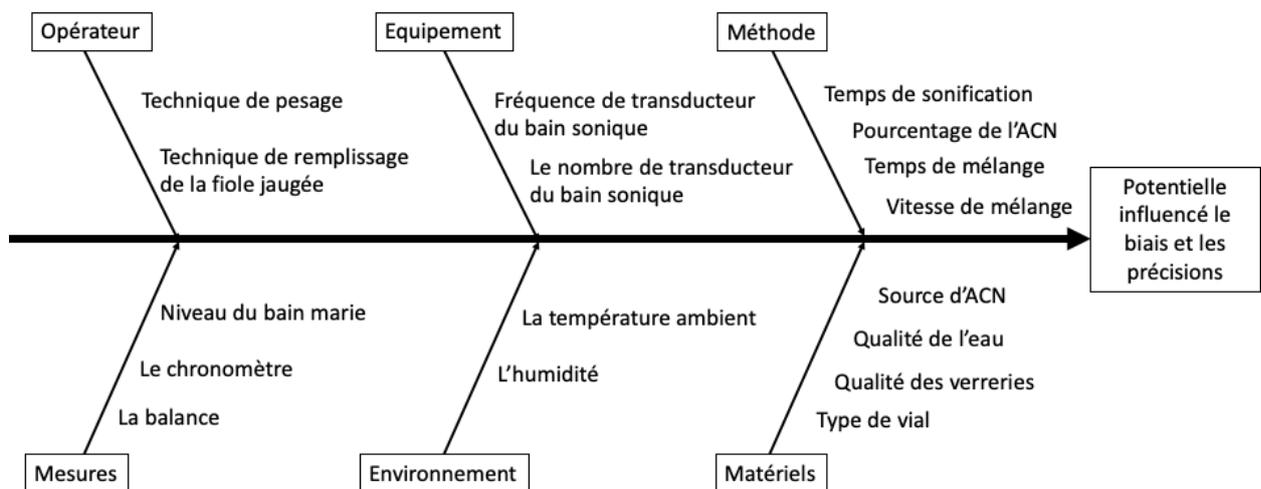


Figure 13. Diagramme d'Ishikawa utilisé pour identifier les variables potentielles

Une fois que les variables potentielles ont été identifiées, le risque associé à chaque variable peut être estimé en fonction de la capacité à atteindre l'ATP et d'autres attributs de performance souhaités. Cette évaluation est fondée sur des connaissances antérieures et une expertise scientifique, mais certains facteurs dont l'influence est inconnue doivent pouvoir être considérés comme présentant un risque plus élevé jusqu'à ce que d'autres connaissances soient disponibles.

Une carte thermique (heat map) est un outil précieux pour évaluer qualitativement le risque (3). De cette façon, la carte thermique fournit une indication visuelle des variables ayant un impact fort, moyen ou mineur sur les performances de la méthode analytique.

Alternativement, chaque risque peut être noté et classé en utilisant des critères de risque définis, par exemple en utilisant l'analyse des modes de défaillance et des effets (AMDEC). Une fois que les risques associés à chaque

variable ont été déterminés, la planification de gestion des risques doit être déterminée. Pour les variables à risque élevé, l'acquisition de connaissances supplémentaires à travers de la modélisation et/ou expérimentation permet de réduire le risque associé à ces paramètres.

L'expérimentation par plans d'expériences (DOE) est un moyen puissant de générer des données. Ils nous aident à explorer un plus grand nombre de paramètres et optimiser ses conditions pour obtenir des performances souhaitées. En effet, une conception qui examine les combinaisons de facteurs et leurs interactions possibles peut généralement mieux prédire les performances de la procédure par rapport aux conceptions one-factor-at-a-time (OFAT).

4.5.4 Stratégie de réplication des analyses

Comme le but optimal du chapitre <1220> de l'USP est de mener un développement analytique raisonné, de nombreuses démarches sont proposées pour avoir une meilleure appréhension du cycle de vie des méthodes analytiques, incluant la notion de « Replicate Strategy ». En effet, cette démarche volontaire sert à faciliter la vie du laboratoire de CQ au quotidien, c'est-à-dire de réduire le risque de générer des résultats hors spécifications et ainsi, diminuer la documentation nécessaire pour les investiguer (24).

Chaque méthode présente des sources de variabilité différentes, et l'étude approfondie de ces variabilités pendant le développement et la validation de la méthode est nécessaire pour adopter une stratégie de répétitions de tests efficace. Cette stratégie est définie méthode par méthode et elle doit être clairement décrite dans la méthode qui a été approuvée.

L'objectif de la « replicate strategy » est de réduire l'impact des sources de variabilité d'une méthode analytique. Les 4 grandes sources de variabilité (24) sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Niveau	Sources de variabilité	Exemples
4	Inter-laboratoire	Équipements différents Formation différente des opérateurs Culture différente Procédures différentes Climat différent
3	Intra-laboratoire (inter-séries d'analyses)	Calibration Substance de référence (origine, qualité ?) Réactifs et consommables Différents analystes Équipements différents ?
2	Préparation d'échantillon (intra-série)	Pesées, dilutions, centrifugations, broyages, extractions, agitations, dérivation, etc...
1	Équipement utilisé	Vieillessement de pièces Débit d'un HPLC Répétabilité de l'injecteur Etc

Tableau 3. Les grandes sources de variabilité (site a3p)

Le **niveau 1** est contrôlé régulièrement (qualification périodique d'équipement et tests de conformité du système à chaque série d'analyse). Il peut varier d'un jour à l'autre, et cela se répercute sur le calcul du CV de précision intermédiaire.

Le **niveau 2** est la variabilité observée sur plusieurs déterminations à partir d'un même échantillon. Plus la préparation est complexe, plus les sources de variabilité sont importantes ; c'est pourquoi la qualité de la description de préparation d'échantillons, comme les précisions apportées sur les modes de préparation, la durée d'agitation, l'aspect attendu des échantillons après chaque étape, sont très importants. Ils permettront d'éviter de la variation entre les analystes.

Le **niveau 3** correspond à la variation intra-laboratoire, qui correspond à la variabilité observée entre les moyennes des différentes séries d'analyse sur un même lot. Plusieurs analystes et plusieurs équipements peuvent être impliqués sur plusieurs jours durant la validation de la méthode.

Le **niveau 4** correspond à une variabilité entre plusieurs laboratoires. Cette variabilité existe suite aux habitudes de travail différentes d'un laboratoire à l'autre (procédures, formations, culture, etc...) et parfois, d'environnement de travail

différent (température, humidité, lumière, etc). Ce niveau doit être analysé pendant le transfert analytique qui intègre dans le cycle de vie des procédures analytiques.

Lors de la validation de méthode, l'étude de la précision (fidélité) permet d'étudier la dispersion des données (calcul de variances, d'écart type et de coefficients de variation CV) et d'évaluer :

- Un CV de répétabilité
- Un CV de précision intermédiaire

En routine, chaque mesure individuelle sera soumise à des sources de variabilité et pourra varier avec un CV proche du CV de précision intermédiaire défini en validation. Environ 95% des valeurs individuelles se situeront entre $-2CV$ et $+2CV$ (selon la loi de distribution Normale des données) (24). Il est donc primordial de comprendre, maîtriser et diminuer la variabilité autant que possible durant le développement de la méthode analytique.

En résumé, le « Replicate Strategy » sert à définir le nombre de séries de mesure et de mesures par série afin de déterminer un résultat moyen, qui sera le résultat rapporté dans un rapport d'analyse et comparés aux spécifications du produit. Le fait de répéter plusieurs analyses dans une même série permet de réduire considérablement les variabilités intrinsèques de la méthode et donc de diminuer grandement la gestion de résultats OOS (24).

4.5.5 Stratégie de contrôle analytique (ACS)

Le concept de stratégie de contrôle (Control Strategy) est défini comme un ensemble prévu de contrôles qui démontrent la maîtrise du procédé et la qualité du produit afin de garantir le respect de ses Attributs Qualité Critiques (ou Critical Quality Attributes, CQA). Il permet de garantir l'innocuité et l'efficacité du produit au regard du risque patient (25).

Si le produit et le procédé ont été développés et caractérisés dans une démarche QbD, l'établissement de la stratégie de contrôle initiale sera fondé sur la

compréhension du produit et du procédé. Dans le cas où le produit et le procédé n'ont pas été développés selon cette démarche, la stratégie de contrôle reposera sur les points de contrôle du procédé et les spécifications libératoires. En effet, une stratégie de contrôle solide se base sur l'identification de toutes les sources de variabilité, sur une compréhension approfondie des attributs des matières entrantes, les paramètres des procédés et les attributs des matières sortantes (26). La garantie de respecter un CQA peut être obtenue grâce à la combinaison de plusieurs moyens, dont le « contrôle du produit » par :

- Des contrôles analytiques libératoires sur produit fini ou intermédiaire
- Des contrôles de type caractérisation sur PF
- Des contrôles analytiques sur matières entrantes

Un autre moyen est le « contrôle du procédé » par :

- Des contrôles en cours (in process control et in process testing)
- Le monitoring des paramètres et monitoring des paramètres systèmes critiques
- Des opérations de calibration pour la fiabilité des données enregistrées
- La maîtrise des opérations du procédé de fabrication

Cet ensemble de contrôles concernant le produit, les matières, le procédé ou les systèmes (équipements) constitue la stratégie de contrôle. Les rationnels de la stratégie de contrôle doivent être fournis également en justifiant les méthodes, la fréquence, les critères d'acceptation de chaque moyen de contrôle.

La stratégie de contrôle initiale construite lors du développement peut être amenée à évoluer avec les nouvelles données de connaissance et de compréhension générées durant le transfert technologique, le *scale-up* et la production. Elle permet la vérification continue de la qualité du produit et la performance du procédé.

La procédure analytique développée avec ses stratégies de contrôle bien déterminées sont les éléments d'entrée à l'étape 2 du cycle de vie (figure 10). Cette étape consiste à confirmer (ou à qualifier) que la méthode développée répond aux

exigences de l'ATP en condition de routine. Cette activité de qualification a lieu une fois que la stratégie de contrôle ait été définie. Dans le cas où les résultats de qualification ne sont pas conformes, cette stratégie doit être mise à jour après.

4.6 Stade 2 : Qualification de la performance de la méthode

Après le développement de la méthode, la validation est requise. Elle est également appelée « Qualification des performances de la méthode ». C'est la collecte et l'évaluation des données et des connaissances depuis l'étape de conception de la méthode et tout au long de son cycle de vie. Elle permet d'établir une preuve scientifique que la méthode est capable de fournir systématiquement des données de qualité et fiable.

L'objectif de la qualification de la performance de la méthode analytique est de confirmer que la méthode fonctionne comme prévu et réponde aux critères ATP prédéfinis (26) (21). Les paramètres couramment considérés dans la validation des méthodes comprennent la sélectivité, la linéarité, l'exactitude, la précision, la limite de détection (LOD), les limites de quantification (LOQ), la stabilité, la robustesse, les effets de matrice (21).

Comme l'étape 1 décrit la conception d'une méthode analytique, la stratégie de contrôle initiale et la stratégie de réplication permettent de conclure sur les activités de développement. Une fois la méthode établie, elle est prête à subir une **Qualification de Performance de la Procédure (PPQ)**. Cette étape sert à démontrer si la méthode est capable de générer des valeurs répondant aux ATP et est adaptée à l'usage auquel elle est destinée dans le laboratoire. A travers des principes et des pratiques générales du PPQ, la qualification permet de confirmer que la conception et les performances du processus de fabrication sont conformes aux attentes. Cette étape englobe toutes les activités de procédure analytique telles que la qualification, la vérification, la validation et le transfert de la méthode. Ce chapitre développe ces activités pour les intégrer dans le cycle de vie de la méthode.

4.6.1 Protocole de validation et qualification

La Qualification ou la Validation de la méthode est une étape importante dans le cycle de vie analytique et est donc une activité documentée dans un protocole. Ainsi, le protocole d'une étude de qualification comprend généralement :

- L'ATP
- Les critères d'acceptation nécessaires pour répondre à l'ATP (par ex. exactitude, précision) et les caractéristiques de la performance de la procédure (par ex. spécificité, modèle d'étalonnage, limite de quantification).
- La description de la procédure et de ses contrôles, y compris les exigences d'adéquation du système.
- La description des expériences de qualification et de l'approche statistique utilisée pour analyser les données. Le cas échéant, la conception expérimentale peut inclure des facteurs de bruit afin de démontrer des performances acceptables dans la condition de routine.
- La référence des procédures universelles de plusieurs produits et des analystes qui autorisent des expériences basées sur les études de qualification précédentes.
- La référence des données générées au cours de l'étape 1 qui seront utilisées pour démontrer la qualification (par exemple, la robustesse)

4.6.2 Résultats de qualification et documentation

Une fois l'étude de qualification terminée avec succès, une évaluation doit être effectuée pour montrer que l'analyse est pertinente, c'est-à-dire qu'elle répond aux critères décrits dans la stratégie de contrôle, y compris des critères SST (adéquation du système) définis à l'étape 1. Des contrôles supplémentaires ou une modification des critères SST peuvent être inclus pour réduire les sources de variabilité qui sont identifiées dans des conditions de routine.

Lorsque la qualification est terminée et que les résultats répondent aux critères d'acceptation prédéfinis, la qualification doit être archivée dans un rapport. Ce rapport résume la conception de la méthode et l'ATP ainsi que les données et les résultats des analyses et des conclusions sur la méthode par rapport à l'utilisation prévue.

Si l'étude ne répondait pas aux critères d'acceptation prédéfinis, on doit revenir au stade 1 (figure 10). En outre, l'étape 2 doit être réinitialisée lorsqu'il y aura des modifications importantes du fonctionnement de la méthode ou s'il est nécessaire de mettre à jour l'ATP.

Le transfert de la méthode ainsi que la vérification de la performance des méthodes officielles sont compris dans l'étape 2. Lorsqu'une procédure est transférée ou qu'une procédure officielle (par exemple : méthode pharmacopée) est adaptée, la conception de la méthode doit être basée sur l'ATP et l'évaluation des risques doit être effectuée.

Les dernières étapes de la phase 2 consistent à finaliser la procédure documentée (y compris les renseignements du PPQ) et la stratégie de contrôle. En outre, le niveau de réplification provient de la « replicate strategy » exposée précédemment (échantillons multiples et préparations du standard, injections multiples etc.), il peut être mis à jour en fonction de la précision de la valeur reportée lors de la qualification.

Après l'achèvement des activités de l'étape 2, la procédure est publiée pour une utilisation de routine ; c'est-à-dire qu'elle peut être utilisée aux fins prévues pour le test.

4.6.3 Transfert de méthodes

Le transfert de méthodes vers un autre site arrive à certains stades de vie de la plupart des produits, par exemple la phase du développement, de la mise à l'échelle ou la production jusqu'à la phase de post-approbation. L'approche actuelle pour le transfert comprend des tests comparatifs, la co-validation, la vérification de la

méthode ou la revalidation de la méthode. Dans le concept ALCM, le transfert peut être considéré comme une vérification des performances de la méthode et intègre des actions de correction suite à l'évaluation des risques. Ceci est considéré comme un avantage supplémentaire de la gestion du cycle de vie et de la vérification continue des méthodes (27).

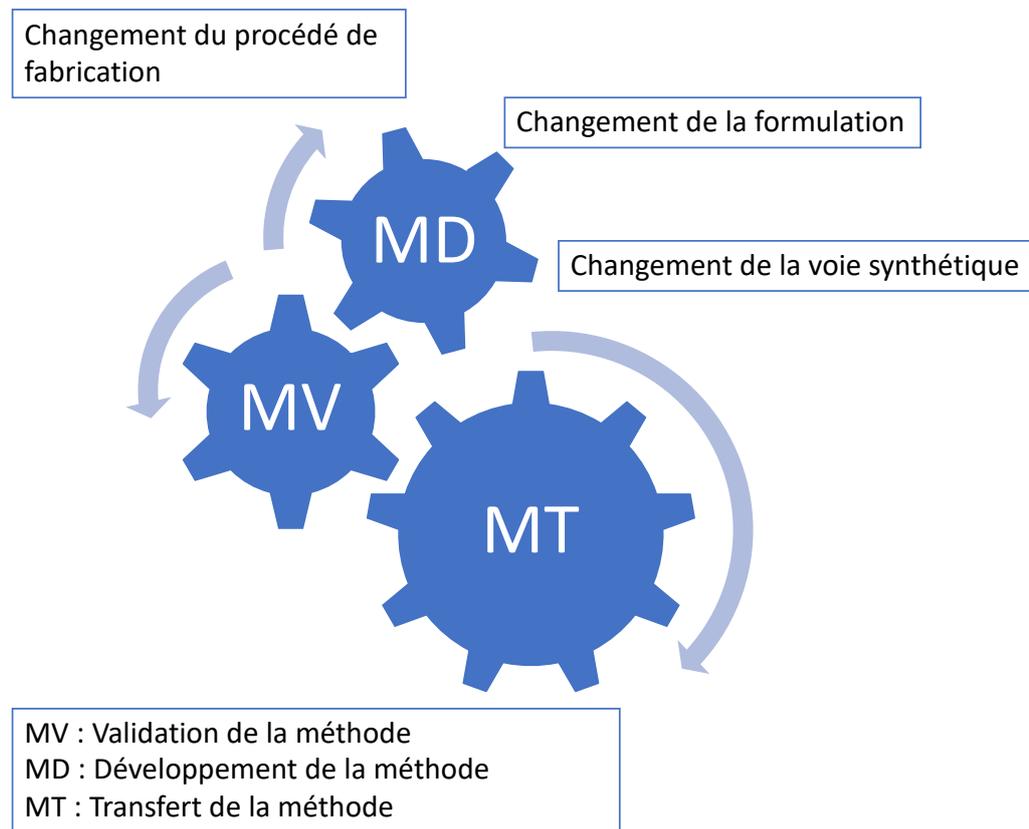


Figure 14. La relation entre le développement, la validation et le transfert de la MA

4.7 **Stade 3 : Vérification continue de la performance de la méthode**

Une fois les stades 1 et 2 terminés et une stratégie de contrôle établie, la méthode est ensuite utilisée en routine où une surveillance continue des performances au fil du temps est nécessaire.

Parmi les aspects importants dans l'approche ALCM, la vérification des performances de la méthode est un moyen pour examiner comment la méthode fonctionne au quotidien et que les résultats sont adaptés à l'utilisation prévue

(exactes et précises). Il comprend un programme de surveillance en continu des résultats de la méthode, l'évaluation des tests de stabilité et/ou l'analyse d'un lot de référence.

Si les données indiquent que la méthode ne fonctionne pas comme prévu, l'investigation doit être menée afin de trouver la cause fondamentale. Le résultat de cette enquête peut entraîner un changement de la méthode et donc une amélioration de la performance de la méthode : il peut s'agir d'un changement dans la conception de la méthode (étape 1) et/ou d'une revalidation (étape 2).

Le stade 3 du cycle de vie de la méthode garantit que la procédure analytique reste sous contrôle au quotidien et continue ainsi de répondre aux critères ATP. Cette étape comprend (18) :

- La surveillance de routine des données liées à la performance de la méthode
- L'évaluation de la performance de la méthode après des modifications/changements afin de contrôler si la méthode est toujours adaptée à l'objectif.

Lors de l'application de la méthode en routine, au cours du temps, la surveillance offre une excellente occasion d'obtenir des données de performance fiables. Cela permet à son tour d'identifier les comportements inhabituels et/ou l'absence de performances attendues.

4.7.1 La surveillance de routine

La surveillance de l'efficacité d'une procédure analytique fournit en continue des valeurs adaptées à l'objectif. Cette étape inclue un programme continu de collecte et d'analyse des données relatives aux performances de la méthode (18). Elle peut inclure le suivi des attributs de performance analytiques, y compris les SST, les tendances de stabilité, les résultats analytiques invalides tels que les résultats hors spécifications ou hors tendance, les échecs SST etc (18) (3).

L'étendue de la surveillance doit être basée sur le risque associé à l'attribut de qualité et à la procédure analytique. Les données et les informations doivent être

évaluées périodiquement en fonction du nombre d'analyses d'effectuées. S'il y a un signe que la procédure n'est pas sous contrôle, une enquête doit être menée avec des mesures correctives et préventives. Il existe trois déclencheurs d'action :

- Variation due à une cause spéciale (par ex. un problème nouveau ou inattendu)
- Variation de cause commune inacceptable (par ex. la variabilité attendue inhérente à la procédure)
- Amélioration continue des processus afin d'éviter le remaniement d'une entreprise et d'optimiser les moyens et ressources disponibles.

4.8 Les variations observées

Pendant l'investigation, une attention particulière doit être accordée à la variation (voir la figure 16). Une variation peut se produire lorsqu'une variable de la procédure n'est pas contrôlée de manière adéquate. Cette variation peut survenir pour plusieurs raisons :

- Une variable n'a pas été identifiée ou étudiée de manière adéquate lors du développement de la méthode (stade 1), et par conséquent, aucun contrôle approprié n'a été défini.
- Une variable n'a pas été identifiée ou étudiée au cours de la validation de la méthode (stade 2) et par conséquent, aucun contrôle approprié n'a été défini.
- Une série de l'ensemble des variables (pas inclus dans le DoE, stade 1) s'est avéré avoir un effet sur la performance de la méthode (par ex. un nouveau lot de colonne HPLC entraîne des performances inacceptables).
- Une stratégie de contrôle a été définie mais n'a pas été suivie.
- Une variable de bruit s'est avéré avoir un impact sur les performances de routine.

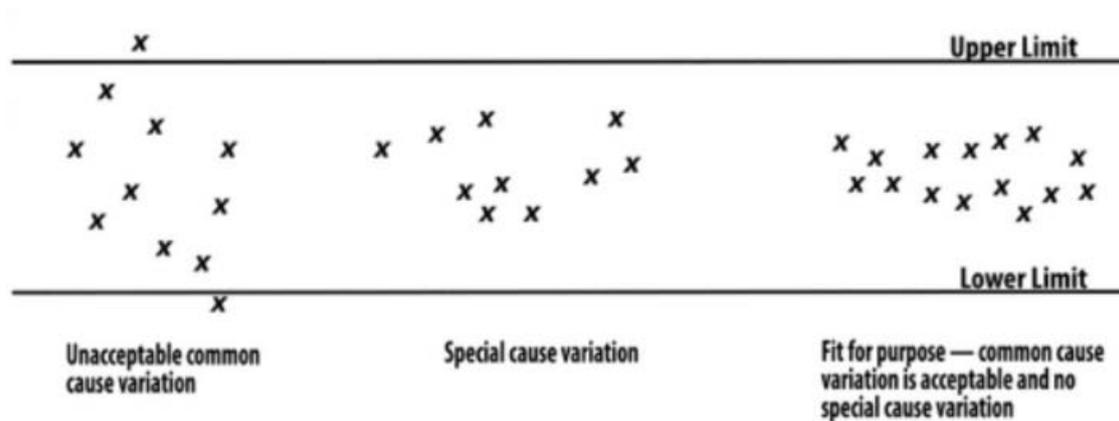


Figure 15. Comparaison entre les variations normales et anormales (chapitre 1220)

Les enquêtes sur les performances inadéquates doivent être approfondies et bien documentées. Elles visent à parvenir à une conclusion sur la variable qui est véritablement la cause profonde.

4.8.1 Les attributs de contrôle

Les données relatives aux performances de la méthode peuvent être extraites de l'application de la procédure elle-même ou d'analyses supplémentaires des échantillons de contrôle. Les échantillons de contrôle peuvent être identiques ou représentatifs des échantillons à analyser, des résultats de contrôle standard. Ces contrôles supplémentaires peuvent être mis en œuvre en fonction du risque, pour des procédures complexes, ou s'ils sont indiqués par des défaillances de performance dans le programme de surveillance.

L'ACS peut être utilisé comme source d'identification des attributs pertinents pour la surveillance en continue, par exemple les attributs SST tels que la précision du système, le rapport signal/ bruit ou la symétrie des pics (15) (28). Tandis que les attributs opérationnels qui ne sont pas directement liés à l'ATP peuvent ne pas être bien adaptés au programme de surveillance des performances. Cependant, la surveillance de ces attributs, par exemple la résolution des pics HPLC ou la symétrie des pics, peut toujours offrir des avantages pour déterminer de manière proactive les activités requises, telles que le remplacement de la colonne HPLC.

La surveillance de la valeur reportée par comparaison à l'ATP est mieux effectuée en analysant des échantillons de contrôle qui sont représentatifs des échantillons d'essai. En alternative, les valeurs à déclarer par lots peuvent être directement surveillées. Bien que ces valeurs comprennent à la fois la variabilité liée au processus et à la procédure analytique, leur surveillance permet de détecter les changements et les tendances (3). Des investigations supplémentaires seraient nécessaires afin de comprendre la cause, qu'elle soit liée au processus ou à la procédure.

4.8.2 Les cartes de contrôle

L'utilisation de la carte de contrôle est recommandée afin de surveiller des attributs de performance de la méthode et des résultats des échantillons de contrôle. La carte sert à tracer l'évolution d'une variable de réponse en fonction de temps avec des limites basées sur la distribution des valeurs attendues autour de la valeur cible. Le principe de cette approche est, quelle que soit la qualité de la conception d'une procédure, qu'il existe une certaine variabilité naturelle dans les mesures.

Lorsque la variation est due uniquement à des causes aléatoires, la procédure est dite statistiquement sous contrôle et les valeurs sur la carte doivent généralement rester dans les limites de la carte de contrôle. Ces limites peuvent être établies pour détecter la présence de variations de manière inhabituelle, de changement soudain de processus, de dérive à long terme ou de bruit excessif. Une enquête peut être menée ultérieurement pour déterminer la cause d'origine et les actions correctives appropriées.

En plus de la surveillance de ces attributs de contrôle analytique, des attributs de performance moyenne peuvent être calculés, comme un écart type moyen (l'écart type par rapport aux doublons ou la précision de la valeur reportable à partir des échantillons de contrôle). Les données recueillies de la surveillance des attributs de contrôle au fil du temps peuvent être utilisées pour avoir une meilleure compréhension de la véritable variation des composants et de la variation globale de la procédure. Cette compréhension peut être précieuse pour proposer les améliorations nécessaires à la méthode.

4.8.3 Les changements de la procédure analytique

Des modifications de la procédure peuvent être nécessaires au cours du cycle de vie d'une méthode et peuvent être provoquées par plusieurs événements, notamment des modifications identifiées à travers un programme de surveillance de routine, l'adoption d'une nouvelle technologie ou des modifications de l'ATP. De tels changements devraient être évalués en fonction de leur impact afin de déterminer les activités appropriées requises. En outre, un processus de gestion des changements approprié doit être utilisé lors de la modification d'une procédure.

Selon le degré de changement apporté, les actions requises pour confirmer les performances après le changement varieront. Le niveau d'effort requis pour confirmer qu'une procédure analytique modifiée produit des données adaptées dépendra d'une évaluation de risque associé au changement, des connaissances disponibles de la procédure et de l'efficacité de l'ACS.

Voici des exemples des changements possibles (22) (3) (28) :

- Un changement d'un paramètre de la procédure dans la plage qui a été précédemment qualifiée (par ex une modification au sein du MODR) : ceci ne nécessite pas des expérimentations supplémentaires avant la mise en œuvre. Cependant, toute modification des conditions d'exploitation de routine au sein du MODR doit être évaluée par rapport à la capacité de répondre à l'ATP et d'autres études réalisées au besoin avant la mise en œuvre des nouvelles conditions d'exploitation. Un ajustement des limites de surveillance pourrait être nécessaire.
- Un changement d'une variable à une valeur en dehors du point de consigne ou de la plage qui a été précédemment qualifié nécessiterait une évaluation des risques, qui devrait prendre en compte les caractéristiques de performance de la procédure qui peuvent être affectées par le changement. Ces caractéristiques de performance doivent ensuite être prises en compte dans une étude PPQ pour confirmer que le changement n'a pas d'impact sur la capacité de la procédure à respecter l'ATP.

- Un changement vers un nouveau laboratoire nécessiterait un examen de l'évaluation des risques et des activités de qualification appropriées entre le changement à une nouvelle procédure/ technique qui nécessiterait des activités de conception et de qualification nouvelles ou supplémentaires (étape 1 et étape 2) pour démontrer la conformité du nouveau laboratoire.
- Un changement affectant l'ATP, par exemple un changement de limite d'acceptation de la spécification, nécessiterait un nouvel ATP et un examen des données de conception et de qualification de la procédure existante (étape 1 et étape 2) pour déterminer si la procédure répondra toujours aux exigences de la nouvelle ATP.

4.8.4 Le retrait de la méthode

En tant qu'étape finale du cycle de vie d'une méthode, la fin d'utilisation d'une méthode doit suivre les principes de la gestion de qualité. Une méthode peut être complètement interrompue en raison de changements dans la portée d'un laboratoire, ou développer une nouvelle méthode pour répondre aux exigences réglementaires. Si une nouvelle méthode développée est basée sur celle qui a été retirée, certaines parties du cycle de vie antérieur peuvent être utilisées pour démarrer la nouvelle.

5 **Guideline ICH Q14**

Avant l'arrivée de l'ICH Q14 (initié en 2018), il n'y a pas de ligne directrice pour le développement de procédures analytiques, le plus souvent, seuls des résultats de validation analytique sont rapportés (selon ICHQ2(R1)). Une évaluation des performances des méthodes analytiques avec des résultats analytiques est rarement faite, surtout si des méthodes analytiques peu familières sont utilisées. De plus, l'absence de ligne directrice empêche le demandeur de fournir une base scientifique pour les approches comme le QbD par exemple rendant les approches réglementaires plus flexibles, pour les Change Control post-approbation (8).

La nouvelle directive est proposée pour harmoniser les approches scientifiques du développement des procédures analytiques et pour fournir les

principes relatifs à la description du processus de développement des méthodes analytiques. L'application de cette guideline améliorera la communication réglementaire entre l'industrie et les organismes de réglementation, aussi bien dans le cas d'une approche de développement dite « traditionnelle » que pour une approche améliorée (QbD). Elle facilite une approbation plus efficace, scientifique et fondée sur les risques, ainsi qu'une gestion des modifications après approbation de la méthode analytique. Les objectifs de l'ICH Q14 (8) sont :

- L'harmonisation des approches scientifiques de développement de procédures analytiques
- De fournir les principes en accord avec la description du processus de développement de procédures analytiques conformément aux normes ICH Q8, Q11 et à l'amélioration de la communication réglementaire entre l'industrie et les organismes réglementaires. Elle concerne plus particulièrement les parties S4, P4 et P5 du CTD.
- De faciliter d'une approbation plus scientifique et fondée sur les risques ainsi qu'une gestion des modifications après approbation de façon plus efficace.
- D'aligner les terminologies et les éléments clés entre différents pays.



Figure 16. Les objectifs de la nouvelle ligne directrice ICH Q14

En parallèle de l'élaboration du guideline ICH Q14, la ligne directrice Q2(R1) est en cours de révision. La version Q2(R2) révisée est elle aussi en lien avec les parties S4, P4 et P5 de CTD et mettra l'accent sur le Développement analytique. Cette révision permettra d'inclure la validation de méthodes jusque-là exclues du guideline ICH Q2(R1), comme par exemple : RMN, NIR, raman, spectrométrie de masse.... La révision comprendra également une évolution des aspects statistiques incluant des méthodes statistiques multivariées appropriées. Il est important de souligner que les activités de développement analytique étant suivies d'activités de validation analytique, l'élaboration de ICH Q14 et la révision de ICHQ2(R2) sont menées de manière orchestrée par un seul groupe de travail, qui aboutira à deux guidelines distinctes.

6 ALCM dans le cycle PDCA

PDCA, autrement dit : la roue de Deming est une démarche d'amélioration continue qui est exécutée en 4 phases consécutives : Plan – Do – Check – Act. En français c'est Prévoir – Faire – Vérifier – Réagir. (Figure 17).

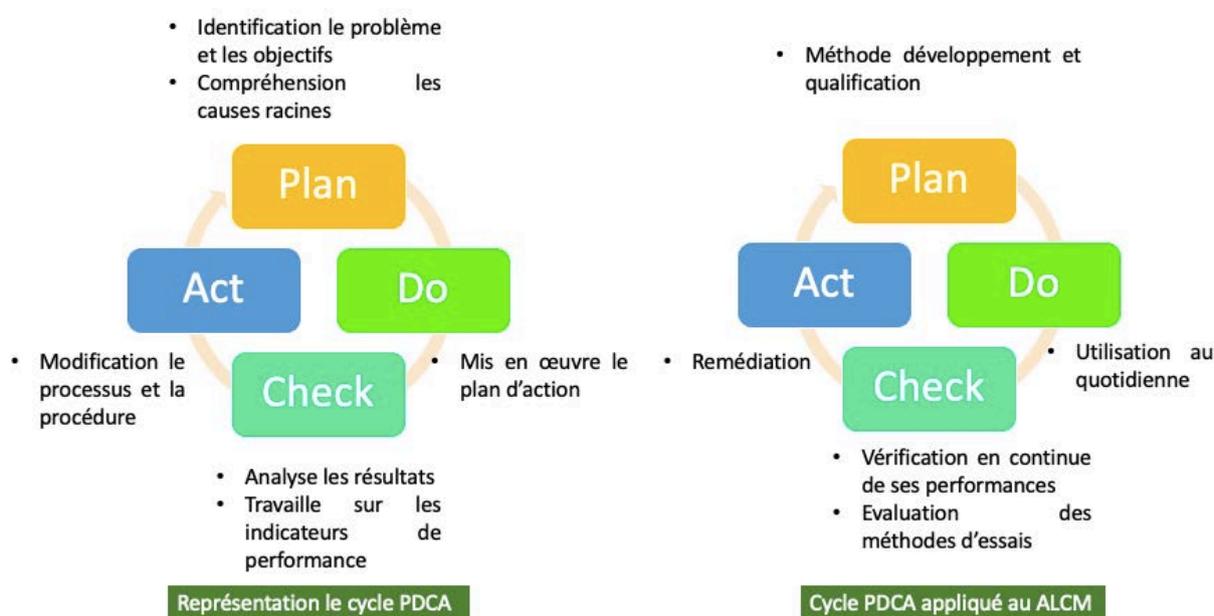


Figure 17 . Application de l'approche PDCA dans le cycle de vie de la MA (8)

Le cycle de vie analytique peut se modéliser selon l'approche PDCA et prendre en charge la maintenance continue d'une méthode analytique dans son état de validation. ALCM garantit que les méthodes analytiques évoluent en

accompagnant la connaissance accrue des produits et des processus et la compréhension de la variabilité des procédures analytiques au cours des années d'exploitation. Les versions évoluées des méthodes fourniront une procédure plus fiable.

Le cœur de l'approche basée sur les risques de la gestion du cycle de vie analytique consiste à prendre des décisions : ce qu'il faut traiter en premier, ce qu'il faut traiter en dernier, ce qu'il faut laisser de côté et ce qu'il faut simplement supprimer.

Quand tout est prioritaire, rien n'est prioritaire³.

7 Conclusions et perspectives

La mise en œuvre des lignes directrices Q8 à Q11 de l'ICH au sein de l'industrie pharmaceutique vise à moderniser l'approche actuelle du développement et de la fabrication de produits pharmaceutiques vers une approche plus scientifique et fondée sur les risques. Bien que l'ICH Q8 ne mentionne pas explicitement le développement de la procédure analytique, le concept QbD est étendu aux méthodes analytiques via ICH Q14.

Le groupe d'experts de l'USP recommande l'adoption d'une approche fondée sur le cycle de vie pour la gestion des procédures analytiques. Cette approche introduit ainsi des nouveaux concepts comme l'ATP, les critères d'acceptation prédéfinis, l'évaluation de risque associée à la procédure analytique, l'incorporation de stratégies d'analyse des risques et la prise en compte de l'effet potentiel des modifications apportées à une procédure analytique. Le tableau suivant (tableau 4) montre les principaux avantages de l'adoption d'une approche ALCM (3).

³ Traduction l'anglais "When everything is a priority, nothing is a priority" de Karen Martin.

Approche actuelle	Approche cycle de vie
L'accent est mis sur la démonstration que diverses caractéristiques de performance de la procédure répondent aux critères, mais ne tiennent pas compte de leur lien avec l'incertitude des données.	Comprendre l'incertitude de mesure cible et garantir que les décisions sont prises à partir des données avec une confiance prédéfinie.
Tendance à effectuer la validation par une case à cocher par rapport à la performance analytique générale et selon l'ICH Q2(R1).	ATP spécifique définissant les caractéristiques et les critères auxquels la procédure doit répondre.
Compréhension limitée des effets de la variation sur la performance.	Approche structurée et méthodologique pour identifier et explorer les variables.
La validation, la vérification et le transfert sont considérés comme des activités distinctes.	Toutes ces tâches sont intégrées dans le cadre du cycle de vie de la MA et le succès est démontré en générant des résultats conformes à l'ATP.
Confusion sur les différences entre validation, transfert et vérification de procédure.	Clarté et vue holistique avec l'ATP comme point focal.
Les directives distinctes dans l'USP couvrant la validation, la vérification, le transfert des procédures analytiques et la vérification de performance des MA.	Un guide unique pour une approche du cycle de vie des MA.

Tableau 4. Les avantages de l'approche ALCM par rapport à l'approche traditionnelle (18) (3)

PARTIE 3 : Application de l'approche ALCM dans un laboratoire de CQ

1. Préambule

1.1 Présentation de l'entreprise :

Fière d'être listée dans les cinq premières industries pharmaceutiques du monde aujourd'hui, Sanofi continue sans cesse à progresser, à améliorer la santé des populations en associant progrès scientifique et technologies avancées. Cette multinationale s'engage dans la prévention, le traitement et la guérison des maladies tout au long de la vie d'un patient. Pour cela, elle est implantée sur 69 sites industriels répartis dans 32 pays et distribue dans plus de 170 pays à travers le Monde (29).

Chaque jour en France, avec 35 sites implantés dans 10 régions et 25 000 collaborateurs. Sanofi intervient à chaque étape de la chaîne de fabrication du médicament, au niveau de la recherche et du développement jusqu'à la distribution. Leur présence en France est unique et ce qui fait de Sanofi le premier acteur industriel dans ce pays.

Genzyme, société en biotechnologie, est née en 1981 dans le Massachusetts aux Etats-Unis, et fait partie du groupe Sanofi depuis avril 2011. Implantée au cœur du Biodistrict de Lyon (Gerland, **figure 18**), le site de production de Sanofi Genzyme est présent depuis maintenant plus de 35 ans et regroupe 300 collaborateurs (30).

L'activité de Genzyme est axée sur le développement des traitements innovants en immunologie, maladies rares et hématologie, oncologie et sclérose en

plaques. L'unité de fabrication d'anticorps polyclonaux à Lyon est destinée à la fabrication du Thymoglobuline®, utilisé dans la prévention du rejet de greffe chez les patients transplantés, et une plateforme de production de vecteurs viraux.



Figure 18. Site de production de Genzyme Polyclonaux à Gerland

1.2 Présentation du produit phare de Genzyme : Thymoglobuline®

Commercialisé depuis 1985 en Europe et depuis 1998 aux Etats-Unis, Thymoglobuline® est le produit phare du site de Gerland. Il s'agit d'un biomédicament conditionné sous forme de poudre lyophilisée à reconstituer sous forme injectable par perfusion.

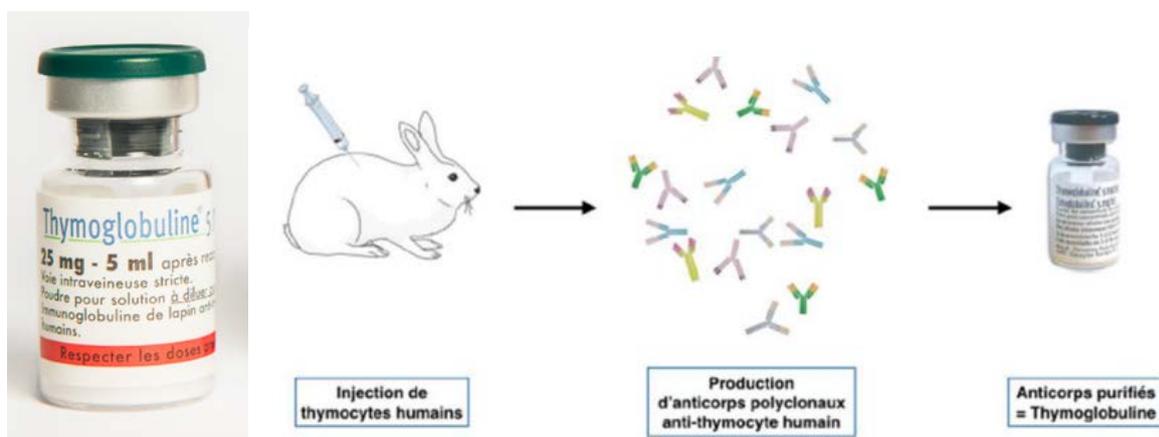


Figure 19. Schéma simplifié de la production de Thymoglobuline®

Faisant partie du groupe des immunosuppresseurs, Thymoglobuline® est composé d'un ensemble d'anticorps polyclonaux (gammaglobulines) purifiés de sang de lapins et dirigés contre les lymphocytes T (LT) humains. Il est obtenu après immunisation chez le lapin avec des thymocytes obtenus à partir des thymus humains (**Figure 19**).

Thymoglobuline® est utilisé pour :

- L'immunosuppression dans la transplantation de greffe allogénique. Il est indiqué lors de transplantations d'organes solides (rein, foie, poumon...) mais aussi lors de greffes de moelle osseuse. Dans la majorité de cas, il est utilisé en association avec d'autres immunosuppresseurs (notamment la cyclosporine A, des corticoïdes, le mycophenolate mofetil...) (31).
- La prévention de la réaction du greffon contre l'hôte aiguë et chronique (GVHD) en cas de transplantation de cellules souches hématopoïétiques (31).
- Le traitement de l'aplasie médullaire en hématologie (31).

1.3 Production de Thymoglobuline :

Un schéma simplifié du processus de fabrication du Thymoglobuline® est représenté dans la **figure 20**. En effet, le procédé de fabrication de la Thymoglobuline® est divisé en 2 grandes parties (32):

- Une partie amont : « **Upstream** » qui regroupe les étapes permettant de produire et de recueillir les sérums de lapins riches en gammaglobulines (IgG) anti-lymphocytes T-humains, constituant la matière première.
- Une partie aval : « **Downstream** » qui comprend les étapes de purification des IgG lapin. Pour cela différentes étapes se succèdent. L'**annexe 4** détaille l'ensemble du procédé de fabrication dans le temps.



Figure 20. Schématisation du procédé de fabrication de la Thymoglobuline®

Les différentes étapes du procédé de purification « Downstream » sont :

- **La décomplémentation** qui sert à inactiver le système complément.
- **L'hémadsorption** : le sérum décomplémenté est ensuite mis en contact avec des globules rouges humains (GRH). Les complexes GRH/Anticorps anti-GRH formés dans le sérum sont éliminés.
- **La chromatographie** : les sérums sont passés sur une colonne de chromatographie échangeuse d'ions pour purifier le produit. Le pool récupéré ne contient que les IgG et l'hémoglobine.
- **La précipitation** permet d'éliminer l'hémoglobine en présence de sulfate de sodium (Na_2SO_4). Après centrifugation, le culot d'IgG précipitées est récupéré. Ensuite, le culot est remis en solution puis les IgG sont nanofiltrées pour éliminer les virus potentiellement présents. Ils sont enfin reconcentrés et débarrassés du Na_2SO_4 par ultrafiltration et diafiltration.
- **La formulation** : des excipients sont ajoutés afin de protéger le produit au cours de la pasteurisation et de la lyophilisation et de le stabiliser pendant 36 mois (mannitol, polysorbate 80, glycine).
- **La pasteurisation et l'obtention du Produit Vrac Intermédiaire (PVI) (à 5g/L d'IgG)** : le produit est pasteurisé afin d'inactiver de potentiels virus. Puis une filtration clarifiante est réalisée, un ajustement du pH et une filtration pour éliminer d'éventuelles bactéries.

- **L'obtention du Produit Final Vrac (PFV)** : plusieurs PVI sont mélangés pour éliminer la variabilité entre les différents lots.
- **La lyophilisation et conditionnement du produit**

Ces opérations sont réalisées à Waterford, Irlande : la cuve de PFV est envoyée en Irlande pour la répartition en flacon (5 mL) et la lyophilisation.

Les produits répartis (PR) obtenus sont conditionnés pour leur mise sur le marché. Certains flacons reviennent sur site pour que soient effectués les contrôles libérateurs.

La compréhension des étapes de fabrication de Thymoglobuline® et des principes des techniques analytiques associées aux laboratoires CQ sont primordiales. C'est pourquoi, les l'organisation et les activités de CQ vont être détaillées avant de présenter le projet lui-même.

1.4 Service Contrôle Qualité

Pour assurer sa mission et pour exercer ses responsabilités au quotidien, le service CQ est divisé en trois laboratoires (Physico-chimie, Immunologie et Microbiologie) en fonction du type d'analyses, supervisés chacun par un manager de laboratoire. Une quatrième entité, le Support CQ, est en charge de l'interface avec les sous-traitants, de la gestion des échantillons, de l'échantillothèque, des prélèvements environnementaux, des études de stabilité ainsi que de l'édition des certificats de contrôle.

Les laboratoires assurent le contrôle de l'ensemble des entrants et sortants de la chaîne de fabrication en réalisant :

- Les contrôles des matières premières (MP),
- Les produits en cours de fabrication (IPC),
- Les produits finis (PVI, PFV et PR)
- Les études de stabilité.

Chaque méthode analytique est assignée à un technicien responsable de la méthode et des équipements associés. A chaque étape de l'analyse, les spécifications associées au résultat, la gestion des données brutes et les résultats hors spécifications/ invalides (OOS, OOL et OOT) sont documentés.

En plus des analyses proprement dites, le laboratoire CQ est aussi responsable de la gestion des échantillons, du matériel, des équipements (calibration, maintenance, qualification), des réactifs et des déchets, au sein de son département.

2. Matériels impliqués dans le projet

2.1 Les résultats d'analyses aux laboratoires CQ

Premièrement, le technicien qualifié à la technique d'analyse vérifie les données brutes, le report du résultat sur le document de rendu de résultat ainsi que le statut de conformité du résultat. Ensuite, le vérificateur date et vise les données brutes en vérifiant et approuvant de résultat final puis transmet ce document à l'approbateur. (**Figure 21**).

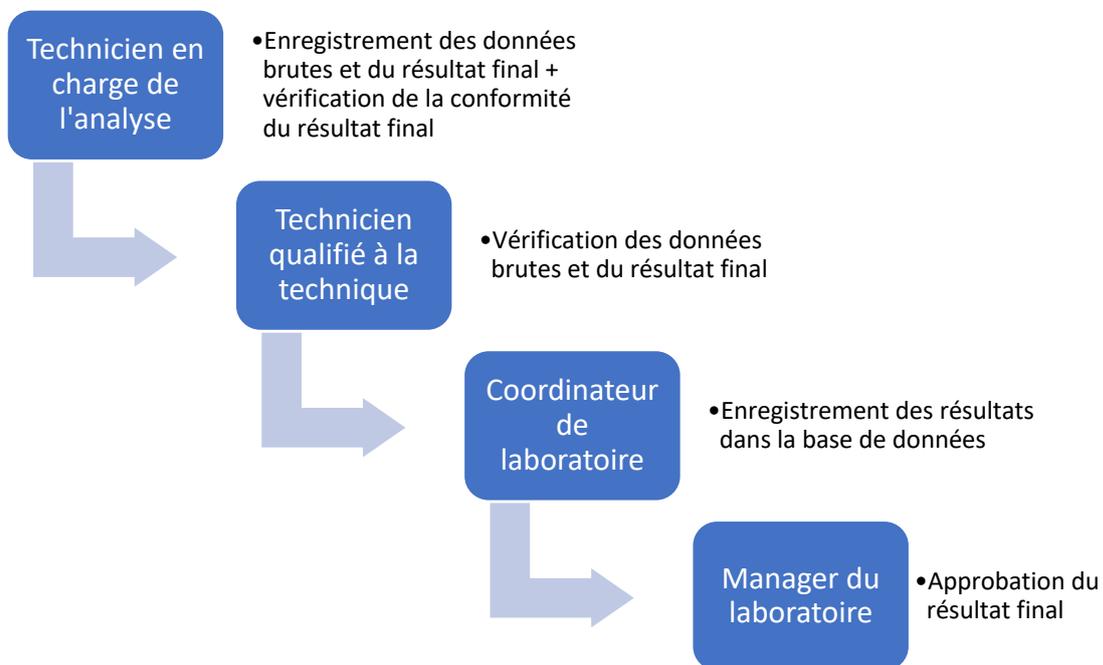


Figure 21. Le processus de gestion des résultats aux laboratoires CQ

L'approbation des résultats est faite par le manager du laboratoire ou par le coordinateur du laboratoire. Il faut vérifier la cohérence globale des résultats, le respect des règles Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et le statut du résultat. La vérification est faite par :

- Un rapport aux autres contrôles réalisés sur le même lot
- Un rapport à la tendance des résultats des lots précédents
- Un rapport aux spécifications associées.

En cas de non-conformité, l'approbateur est chargé de reporter :

- Le résultat final sur le document de rendu de résultats une fois l'enquête ILI (Investigation laboratoire initial) approuvée par le service Assurance Qualité (AQ).
- Le numéro de l'enquête associée
- Le numéro de fiche écart

Le report n'est possible qu'une fois l'enquête clôturée. Il approuve l'ensemble des résultats du document de rendu de résultat en datant et visant le document.

2.2 Les résultats défailants

Tous les résultats défailants doivent être investigués et documentés pour déterminer une cause racine. La déclaration du résultat est faite par l'outil Phenix ILI de Sanofi. L'objectif de l'investigation est de déterminer si l'origine du résultat défailant est due à une cause laboratoire (**Figure 22**).

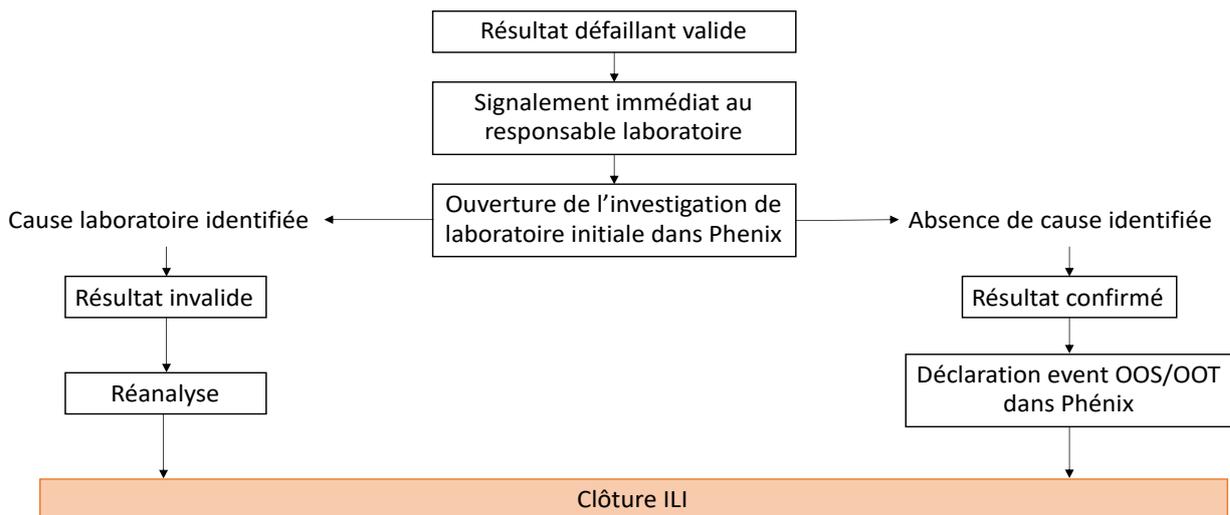


Figure 22. Processus de gestion des résultats défaillants

Cette investigation est conduite en utilisant les questionnaires de l'outil, permettant de revoir les différents points à vérifier. Celle-ci doit être minutieuse, bien documentée et scientifiquement pertinente afin de vérifier l'exactitude des données transmises par le laboratoire.

Des hypothèses laboratoires peuvent être émises pour expliquer le résultat défaillant (ex : erreur de dilution, de verrerie, instrumentale...). Ces hypothèses doivent être testées dans les meilleurs délais, en mettant en œuvre des re-dilutions de l'échantillon ou du standard, des remesures, des réextractions ou tout autre test complémentaire. Les résultats générés au cours de ces essais complémentaires réalisés pour vérification d'hypothèses ne seront en aucun cas utilisés comme résultat final.

Une fois la cause du résultat défaillant démontrée, le résultat initial peut être invalide et une nouvelle analyse de l'échantillon d'origine réalisée pour rendu du résultat final. Un écart est ouvert pour absence de résultat.

Si l'investigation initiale ne démontre pas d'erreur de laboratoire, une investigation complémentaire doit être conduite. L'investigation complémentaire est l'investigation approfondie conduite pour les résultats défaillants quand l'investigation de laboratoire n'a pas permis de mettre en évidence une cause

assignable au laboratoire, c'est-à-dire que le résultat défaillant a été confirmé à la clôture de l'ILI.

2.3 Les résultats et analyses invalides

Dans d'autres cas, les événements concernés sont les résultats et analyses invalides (INV) qui disposent de critères de validité, générés lors des analyses GMP des laboratoires ou toute analyse lancée mais arrêtée du fait d'un « événement durant le test » même si aucun résultat n'a été généré.

3. Présentation globale le projet ALCM dans le contexte industriel

ALCM est un projet de collaboration entre le laboratoire CQ et le laboratoire de développement analytique - Analytical Technical Service (ATS-MSAT). L'objectif de ce projet est de montrer toutes les méthodes analytiques libératoires dans le laboratoire CQ sont adaptées à leurs usages pour lesquelles elles sont prévues pendant leurs cycles de vie. Pour cela, une approche holistique du contrôle de la méthode tout au long de son cycle de vie est décrite avec un modèle de 3 phase semblable à l'approche utilisée pour la validation du procédé. Ceci afin de s'assurer que la méthode analytique répond à son utilisation prévue tout au long du cycle de vie du produit comme la montre dans la **Figure 23** (32)

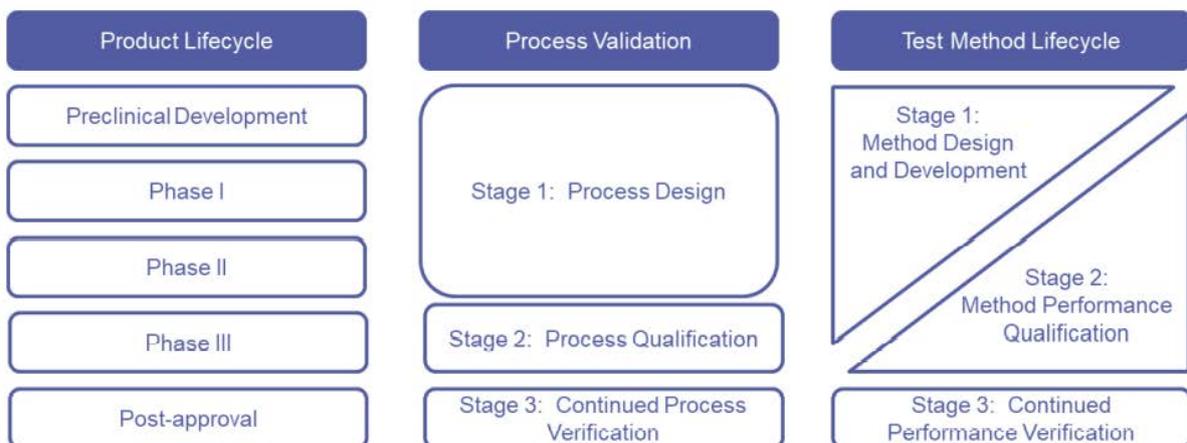


Figure 23. Approche en 3 phases du cycle de vie de méthode analytique

Le niveau d'effort associé à chacune de ces activités, incluant l'application QbD et des principes et outils de gestion des risques qualité, doit être cohérent avec la complexité et la criticité de la procédure et avec les attributs qualité à contrôler.

3.1 Stade 1 : Le développement de la MA

Le développement de la méthode doit utiliser une approche QbD qui commence avec des objectifs prédéfinis décrits dans l'Analytical Target Profile (ATP) et qui met l'accent sur la compréhension des produits et des méthodes et le contrôle des méthodes, sur la base d'une science solide et de la gestion des risques qualité.

Encore une fois, la notion ATP reste toujours comme un composant fondamental du cycle de vie d'une MA. Elle doit évoluer avec le cycle de vie du produit et doit considérer :

- L'attribut qualité mesuré (par exemple : identité, impureté, test d'activité)
- L'utilisation prévue de la méthode (par exemple : test libératoire, test de stabilité)
- L'échantillon à tester (la matrice dans laquelle l'analyte doit être présent)
- Les cibles de performance,
 - o Comme la gamme de l'analyte dans l'échantillon, l'exactitude et l'incertitude de mesure (Target Measurement Uncertainty - TMU) dans le cas d'attributs quantitatifs,
 - o Ou la spécificité dans le cas des tests d'identification
 - o Ou la sensibilité dans le cas des tests limites nécessaires pour mesurer cet attribut.

Les exigences de l'utilisation finale de la méthode doivent être également prises en compte à mesure que l'élaboration de la méthode progresse et peuvent couvrir les aspects suivants :

- Les attributs de performance spécifiques de la méthode analytique (par exemple : le modèle de calibration, le choix technologique)
- Les besoins commerciaux (par exemple : la durée de l'analyse, le temps de cycle et le rendement)
- Les besoins opérationnels (par exemple : les exigences en matière de ségrégation des installations en lien avec la méthode et les contraintes de laboratoire).

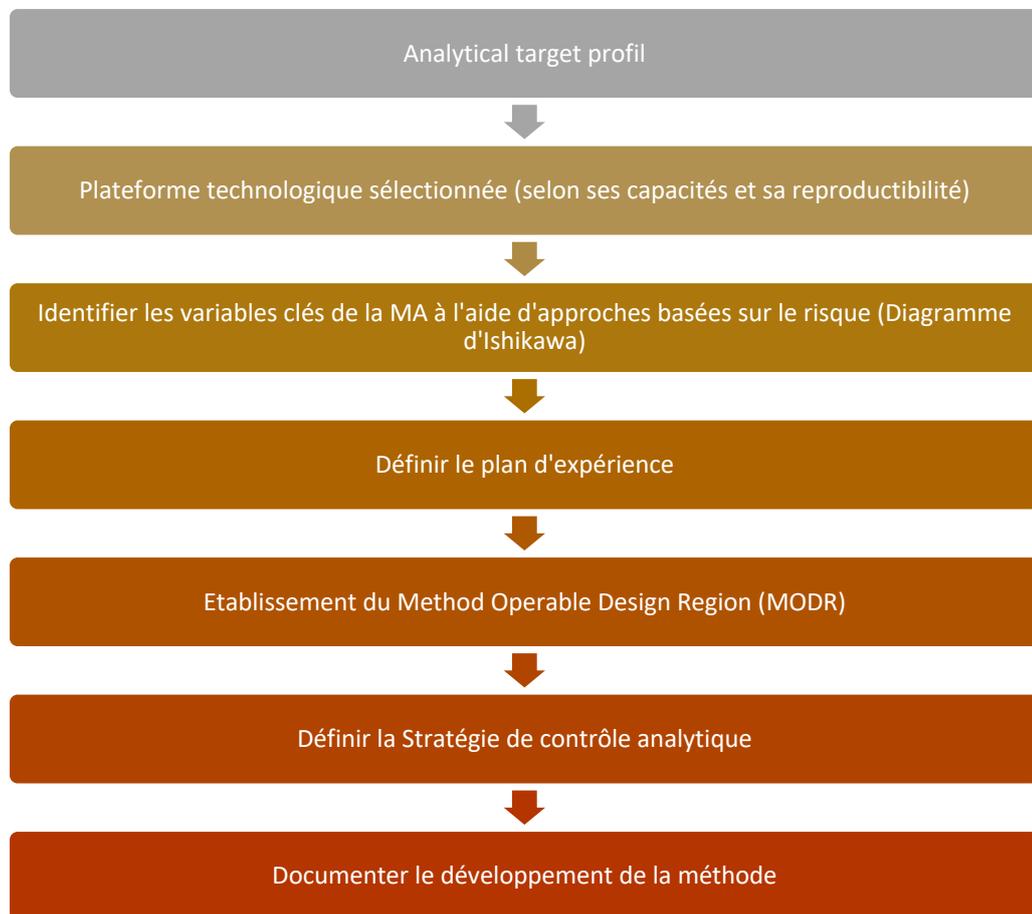


Figure 24. Processus de développement de méthode (14)

La stratégie de contrôle analytique doit assurer que les exigences de performance de la méthode analytique sont maintenues au cours du cycle de vie. Elle est fondée sur les exigences pharmacopées si applicable, et sur le MODR des

données expérimentales afin d'assurer un lien étroit entre l'objectif de la méthode et sa performance. La stratégie de contrôle peut comprendre sans toutefois s'y limiter :

- Les paramètres opératoires devant être suivis
- Les contrôles (par exemple les contrôles environnementaux comme l'humidité, la température, les contrôles d'ingénierie)
- Les standards de référence
- L'identification des réactifs spécifiques dont la variabilité d'un lot à un autre peut impacter les résultats.
- Les indicateurs de performance de la méthode (system suitability, la détectabilité, les contrôles d'essais) permettant de distinguer les données valides et invalides.

3.2 Stade 2 : La qualification de performance de la MA

Le but de la qualification de performance de la méthode (MPQ) est de confirmer, dans les conditions de routine, que la méthode génère des valeurs qui répondent toujours aux critères de performance ou cohérents avec l'ATP ou à d'autres critères prédéfinis et approuvés (par exemple : spécificité, précision, exactitude) et doivent s'appuyer sur de solides connaissances scientifiques et des risques.

L'étendue de la validation peut être basée sur les attributs de performance de la méthode de test décrit dans l'ICH Q2, selon le but de la méthode et la connaissance de méthode de test.

Les méthodes analytiques peuvent être de plusieurs types :

- **Identification** : elles ont pour but de confirmer l'identité d'une substance à analyser, contenue dans un échantillon

- **Essais de pureté** : ces essais sont soit des essais quantitatifs, soit des essais limites portant sur les impuretés dans l'échantillon
- **Dosage de substance** : ils ont pour objet de mesurer la quantité de substance à analyser contenue dans l'échantillon.

Le tableau ci-dessous représente les paramètres à évaluer selon le type de méthode à valider, selon ICH Q2A/B.

Paramètres	Identification	Essais de pureté Limite	Essais de pureté Quantitatif	Dosage
Spécificité	+	+	+	+
Linéarité	-	-	+	+
Exactitude	-	-	+	+
Fidélité	-	-		
- Répétabilité	-	-	+	+
- Fidélité intermédiaire	-	-	+	+
Limite de quantification	-	-	+	-
Limite de détection	-	+	*	-
Intervalle de dosage	-	-	+	+

+ Test à effectuer ; - Test à ne pas effectuer ; * Nécessaire dans certains cas

Tableau 5. Les paramètres à évaluer selon ICH Q2A/B

La validation doit également :

- Évaluer la stabilité à court-terme des réactifs critiques de la méthode à valider, si applicable.
- Évaluer la stabilité des échantillons en cours d'analyse, si applicable.

- Évaluer la stabilité des échantillons pendant leur stockage avant analyse, si applicable.

Rappelons les principaux critères de validations définis dans ICH Q2 :

3.2.1 Étude de la Spécificité

La spécificité d'une MA est sa capacité à permettre l'évaluation univoque de la substance à analyser, en présence des composés susceptibles de l'accompagner. Ces composés comprennent les impuretés, les produits de dégradation, la matrice, etc.

3.2.2 Étude de la Limite de Détection (LOD)

La limite de détection d'une procédure analytique donnée est la plus petite concentration (quantité) de substance considérée qui peut être détectée dans un échantillon, sans forcément pouvoir être quantifiée de façon exacte.

3.2.3 Étude de la Limite de Quantification (LOQ)

La limite de quantification d'une procédure analytique donnée est la plus petite concentration (quantité) de la substance considérée qui peut être quantifiée, dans un échantillon, avec une exactitude appropriée.

3.2.4 Étude de l'Exactitude

L'exactitude exprime l'étroitesse de l'accord entre le résultat d'essai et la valeur de référence acceptée. L'exactitude correspond à l'erreur totale qui est une combinaison de l'erreur aléatoire (liée à la fidélité de la méthode) et de l'erreur systémique (liée à la justesse)

3.2.5 Étude de la Linéarité

La linéarité de la MA est sa capacité (à l'intérieur d'un intervalle donné) à fournir des résultats directement proportionnels à la concentration (quantité) de substance présente dans l'échantillon.

3.2.6 Étude de la Fidélité

La fidélité d'une méthode analytique exprime l'étroitesse de l'accord (degré de dispersion) entre une série de mesures obtenues à partir de plusieurs prises d'essai provenant d'un même échantillon homogène dans les conditions prescrites. Elle s'évalue de deux manières, chacune comportant deux niveaux d'évaluation :

- Répétabilité et fidélité intermédiaire,
- Répétabilité et reproductibilité

La répétabilité est l'expression, pour un nombre d'échantillons analysés défini, du degré de dispersion des résultats obtenus dans les mêmes conditions opératoires (même appareillage, même technicien) et sur un intervalle de temps court. Elle est également appelée fidélité intra-essai, qui est le reflet de variabilité minimale des résultats. Tandis que la fidélité intermédiaire est le degré de dispersion des résultats obtenus dans des conditions qui diffèrent entre elles au moins deux paramètres (jour et technicien par ex). Elle est le reflet de la variabilité intra-laboratoire (mesures effectuées des jours différents, par des opérateurs différents, avec des équipements différents, avec des lots de réactifs différents... Enfin, la reproductibilité est l'expression de la variabilité inter-laboratoires.

3.2.7 Étude de l'Intervalle de dosage

L'intervalle de dosage d'une procédure analytique est l'intervalle entre la limite d'inférieure et supérieure de concentration (quantité) du composé dans l'échantillon sur lequel il a été démontré que la procédure a une exactitude appropriée.

3.3 Stade 3 : L'évaluation continue des performances des méthodes analytiques

Le stade 3 du cycle de vie des méthodes analytiques assure que la méthode reste dans un état de contrôle. Cette étape comprend à la fois un suivi de routine et l'évaluation de la performance de la MA. Après un changement de méthode ou de procédé, la méthode doit continuer à être adaptée à l'usage auquel elle est destinée. Un plan de suivi de collecte et d'analyse des données relatives à la performance de la méthode analytique doit être défini.

Ce stade s'appuie sur les connaissances acquises aux stades 1 et 2. En particulier, la stratégie de contrôle analytique (ACS) de la méthode est développée à l'étape 1 et finalisée à l'étape 2 fournissent directement les paramètres de performance qui peuvent être contrôlés (par exemple, les paramètres SST tels que la précision de l'injection, les zones d'acceptation du résultat de l'échantillon ou de la référence, etc.) ou des informations nécessaires pour établir les paramètres de surveillance.

La performance de toutes les procédures analytiques au laboratoire CQ doit être suivie pendant le cycle de vie du produit pour s'assurer en permanence qu'il reste adapté à l'usage auquel il est destiné. Le schéma ci-dessous (**figure 25**) représente les 4 étapes du stade 3. Ce processus est un système permettant de maintenir et d'assurer le contrôle de la performance et de la conformité des tests analytiques tout au long de leur utilisation en accord avec les exigences réglementaires et avec la documentation Qualité Globale de Sanofi.

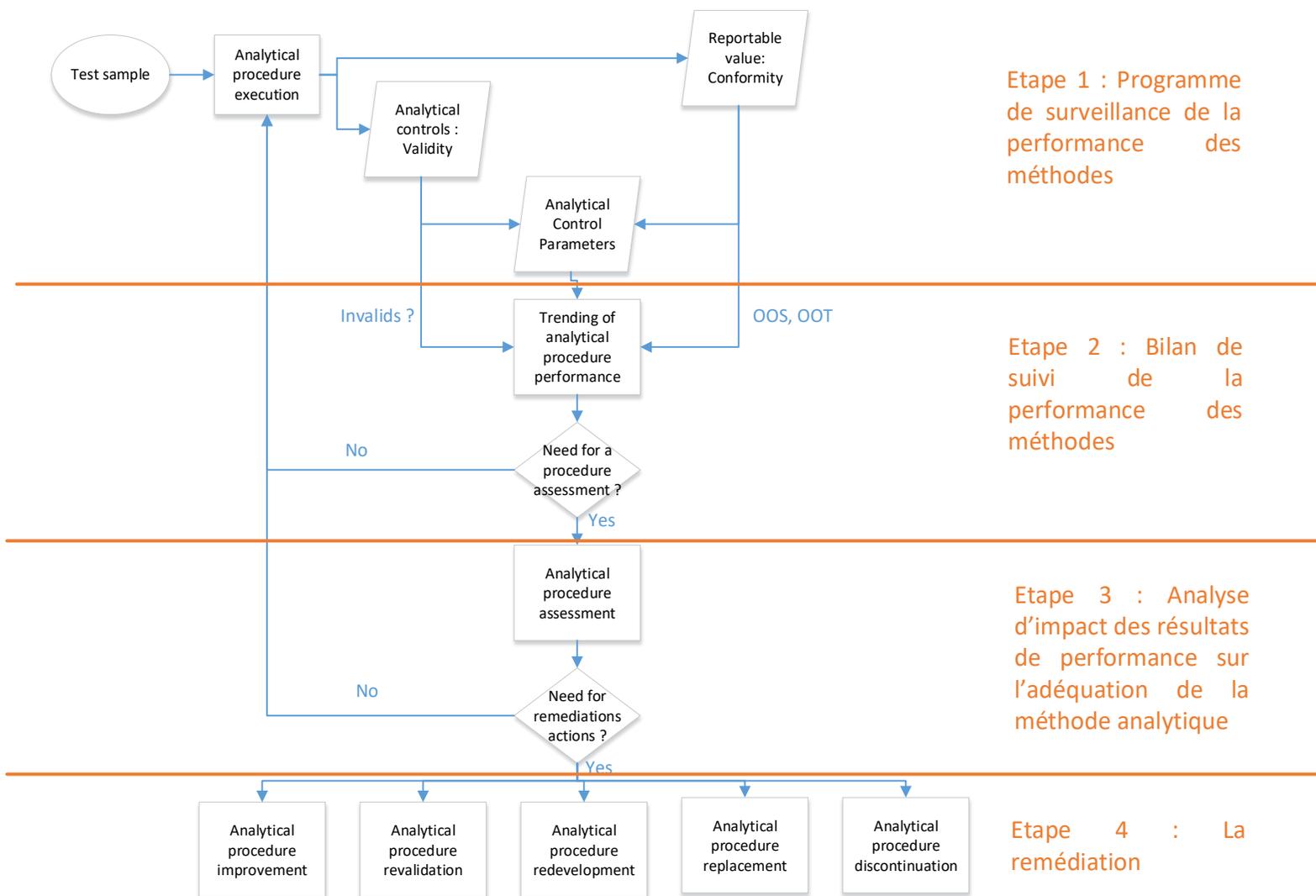


Figure 25. Processus de vérification continue de performance des méthodes analytiques CPPV

3.3.1 Étape 1 : Programme de surveillance de la performance des MA

En routine, les résultats des tests analytiques doivent être comparés aux spécifications prédéfinies, aux limites d'alertes, aux limites d'actions ou aux critères d'acceptation pour permettre la libération de la matière ou du produit. Ce programme de suivi est géré via la gestion des résultats défaillants (OOS⁴, OOT⁵, OOL⁶) et des résultats invalides. Les éléments du programme de suivi sont :

- **La conformité** : ce programme doit détecter et enregistrer les résultats OOS, OOL, OOT pour lesquels une défaillance ou une erreur analytique ont été déterminées comme la cause racine.
- **La validité** : le taux d'analyses ou de résultats invalides est utile pour identifier les problèmes liés à une méthode et ses moyens de mise en œuvre.

$$\text{Taux d'analyses invalides} = \frac{\text{nombre d'analyses invalides}}{\text{nombre total d'analyses}}$$

Et

$$\text{Taux de résultats invalides} = \frac{\text{nombre de résultats invalides}}{\text{nombre total de résultat}}$$

Le programme de suivi inclut une analyse de l'identification et de la classification des causes racines pour les tests invalides afin de déterminer une prévalence.

- **Les paramètres de contrôle analytique** : en fonction de la criticité du test, ces paramètres (au minimum une carte de contrôle) doivent être générés à l'aide des valeurs de mesure recueillies pendant le test. Ces valeurs sont des témoins de validité, des paramètres de conformité du système (Système

⁴ OOS: Out of Specification

⁵ OOT: Out of Trend

⁶ OOL: Out of Limit

Suitability Test : SST comme le facteur de résolution, %RSD ou l'écart type relatif du blanc, le rapport signal-bruit, la symétrie du pic), des coefficients de variation de la réponse.

3.3.2 Étape 2 : Bilan du suivi de la performance des MA

Le tableau ci-dessous fournit les exigences minimales pour faire un bilan des méthodes analytiques.

Paramètres de surveillance	Évaluation
ILI (investigation de laboratoire)	Analyse de la cause racine
Validité	Comparaison à la cible de validité
Paramètres de contrôle analytique	Cartes de contrôle

Tableau 6. Bilan de suivi des paramètres de performance analytique

Les cartes de contrôle, comme évoqué plus haut (paragraphe 7.4.4) permettent un suivi en routine des paramètres de contrôles analytiques comme les témoins de validité, par la mise en place des limites d'action et/ou de surveillance. Le suivi annuel des cartes de contrôle par une inspection visuelle permet de mettre en évidence des dysfonctionnements précoces du procédé ou de prévenir un problème de méthode ou de qualité des solutions préparées. Ensuite, un bilan de suivi de la performance des méthodes analytiques est rédigé annuellement. Il permet de faire un état des lieux du comportement des témoins de validité dans les cartes de contrôles sur une année complète.

Afin de prioriser les méthodes analytiques à optimiser, une analyse de risque est effectuée annuellement aux laboratoires CQ selon la méthodologie **Risk Ranking and Filtering**. L'évaluation est réalisée en prenant en compte différents critères classés dans 3 groupes de risque qui sont :

1. **Le risque associé à la robustesse de la méthode** : taux d'analyses invalides, nombres d'anomalies de récurrences, nombre de pannes

(troubleshooting) en cours. L'évaluation est faite selon 2 critères : les invalidités et les résultats hors spécifications

Critères de risque	Niveau de risque		Pondération
Les invalidités	1	Taux/nombre d'invalides faible	3
	10	Au moins 1 anomalie de récurrence déclarée et/ou le taux/nombre d'invalides élevés	
Les hors critères	1	Nombre de ILI faible	1
	10	Troubleshooting en cours et/ou nombre de ILI élevé	

Tableau 7. Grille d'évaluation des critères, pondération, niveau de risque – Robustesse

2. **Le risque associé à la validation de la méthode** : présence d'un rapport de validation, compliance des validations analytiques et délai depuis la dernière validation analytique. L'évaluation est faite selon 2 critères : le délai depuis la dernière validation et la compliance

Critères de risque	Niveau de risque		Pondération
Délai depuis la dernière validation	1	Au moins 1 validation réalisée dont les données brutes ont été générées il y a moins de 10 ans	1
	10	Aucune validation réalisée avec des données brutes générées il y a moins de 10 ans	
Compliance de la validation	1	Compliance pour l'étude de linéarité et exactitude pour les tests quantitatifs Ou limite de détection démontrée dans la matrice pour les tests qualitatifs Ou applicabilité de la méthode démontrée pour les tests microbiologiques. Les méthodes compendiales sont considérées comme étant à faible risque.	5
	10	Le domaine de linéarité ne couvre pas les spécifications pour les tests quantitatifs Ou limite de détection non démontrée dans la matrice produit pour les tests qualitatifs Ou applicabilité de la méthode non démontrée pour les tests microbiologiques	

Tableau 8. Grille d'évaluation des critères, pondération, niveau de risque – Etat validé

3. **Le risque associé à la maîtrise analytique** : présence d'un TV ou standard, présence de carte de contrôle, obsolescence des équipements en cours d'utilisation, présence de double « sourcing » pour les réactifs critiques, faisabilité de la méthode, risque HSE et coût. Les questions pourront porter sur les points suivants : qualité de l'échantillon, facilité de mise en œuvre de la méthode, présence de critère de validité, suivi de tendance, traitement de données et de critères de validité non-sujets à l'interprétation, taille des séries compatible avec l'application de la méthode, présence de multi-sourcing de réactifs critiques ou biologiques utilisés...

Critères de risque	Niveau de risque		Pondération
Maîtrise technique	1	Test adapté à l'environnement industriel	3
	10	Très peu adapté à l'environnement industriel	

Tableau 9. Grille d'évaluation des critères, pondération, niveau de risque – Maîtrise technique

Le score de chaque critère est établi et la somme de l'ensemble des scores attribués par critère sera le score final de criticité de la méthode. Plus le score est élevé, plus la méthode analytique est considérée comme critique. L'ordre de priorité est découpé en 3 niveaux selon la notation obtenue :

Méthode à risque faible	Méthode à risque modéré	Méthode à risque élevé
Score de criticité de 13 - 39	Score de criticité de 40 – 66	Score de criticité ≥ 67
Criticité négligeable, aucune action	Criticité acceptable, une série de mesure et d'action est à prévoir pour limiter le risque	Criticité rédhibitoire, une série de mesure(s) et d'action(s) est à prendre immédiatement avec un suivi rigoureux

Tableau 10. Tableau d'hierarchisation du risque

De ce fait, un rapport annuel est rédigé sur la base d'une analyse de risque des méthodes analytiques des laboratoires. L'objectif de ce rapport est :

- De faire un bilan des taux d'invalides et des cartes de contrôles afin de détecter toute dérive analytique,
- De déterminer l'état de validation et de robustesse des méthodes analytiques,
- De compiler tous les changements sur la méthode analytique et observations d'audit/inspection,
- D'identifier les méthodes analytiques nécessitant une évaluation (étape 3).

3.3.3 Étape 3 : L'analyse de l'impact des résultats de performance sur l'adéquation de la MA

Certaines méthodes à risque élevé peuvent nécessiter une évaluation approfondie afin d'identifier les défaillances et de définir les actions de remédiations appropriées (changement, amélioration, complément de validation). Le passage à l'étape 3 pour une méthode analytique est requis dans les cas suivants :

- Une tendance inhabituelle de l'un ou de plusieurs paramètres de performance de la méthode analytique (taux d'analyses invalides, écarts, cartes de contrôle),
- Des observations des inspections et des audits relatifs à la méthode analytique,
- Des changements dans le procédé de fabrication, de l'échantillon testé, du profil d'impuretés, des spécifications, des exigences réglementaires ou des attributs qualité critiques.

Afin d'évaluer plus précisément la technique, ce formulaire est rempli par l'ensemble des collaborateurs du projet. Il se déroule avec les paramètres suivants :

- 1) La maîtrise opérationnelle : évaluation des différents éléments de la technique analytique (consommables, SST, équipement, logiciels, procédures, taux d'erreurs laboratoire, OOS, analyses invalides...).

- 2) La maîtrise technique : évaluation de l'adéquation de la technique et des documents, réglementations et bonnes pratiques industrielles de la Qualité Globale.
- 3) La validation : la validation de la méthode analytique doit être en adéquation avec les documents, réglementations et bonnes pratiques industrielles de la Qualité Globale. Cette évaluation permet de statuer sur la nécessité ou non d'une revalidation.
- 4) L'impact des changements : évaluation de l'impact des changements du processus de fabrication, de la composition du produit et des spécifications de performance de la technique analytique et de sa validation.
- 5) Les engagements réglementaires : évaluation du respect des engagements réglementaires qui ont été pris pour la technique analytique.

A l'issue de cette évaluation, des propositions d'actions de remédiation sont faites afin d'éliminer ou de réduire le risque associé à la méthode analytique. En général, les méthodes présentant les gaps les plus critiques doivent être d'abord remédiées, en tenant compte des engagements réglementaires et des contraintes opérationnelles. Un rapport doit être rédigé ensuite devant inclure :

- Un résumé des observations majeures et des gaps identifiés lors de l'analyse,
- Les résultats détaillés de l'analyse pour chaque paramètre évalué,
- La priorisation d'actions de remédiations ainsi que leur priorisation.

3.3.4 Étape 4 : La remédiation

Le plan de remédiation doit être développé en accord avec les évaluations de la méthode ou les bilans de la surveillance de la méthode. En fonction des gaps identifiés, les remédiations sont les suivantes :

- Amélioration sans changement de la méthode (révision de la SOP, amélioration de méthode rapide à la main),

- Optimisation de la méthode : des possibilités d'optimisation nécessitant un changement mais pas forcément un dépôt réglementaire autre qu'un rapport annuel à présenter (par exemple : la qualification d'un nouveau réactif),
- Redéveloppement de la méthode qui nécessite un dépôt réglementaire (par exemple utilisation de nouvel équipement),
- Remplacement et arrêt de la méthode.

La dernière partie de ce document est axée plus particulièrement sur l'application du stade 3 du cycle de vie de la méthode – la vérification continue de la performance de la méthode. Un schéma récapitulatif du déploiement de ce processus dans l'entreprise est détaillé dans l'**annexe 8**.

4. Résultats de l'analyse de risque

En 2019, 31 méthodes analytiques issues de l'ensemble des laboratoires CQ (**annexe 9**) ont été étudiées dans le cadre du projet ALCM. Une analyse de risque à T0 a été réalisée par le responsable de laboratoire ATS en regroupant les données de ces méthodes pendant 3 ans consécutifs (de 2015 à 2018). D'ailleurs, chaque année, l'analyse de risque est révisée par le laboratoire CQ.

Le résultat du « ranking » des méthodes CQ en 2020 (évaluation T2) est présenté dans l'**annexe 10**. Sur la base des résultats obtenus, sept méthodes à risques ont été identifiées (tableau 11). Ce sont les méthodes présentant un score de criticité ≥ 67 et pour chacune d'elle, les paramètres les plus à risque ont été présentés.

	Maîtrise analytique	Robustesse			Validation	
	Maîtrise analytique	Taux d' invalides	Nombre d' anomalies de récurrence Nombres de RCQ non confirmés Nombre de ETA en cours	Compliance	Délai depuis la dernière validation	
Dosage du PS80	Red	Red	Green	Green	Green	
Hémoglobine résiduelle	Red	Red	Green	Green	Red	
Dosage des protéines	Green	Green	Green	Red	Red	
Mesure de l'activité anti-CD2 par cytométrie de flux	Red	Red	Green	Green	Green	
Dosage du formaldéhyde résiduel	Red	Red	Green	Green	Green	
Dosage du mannitol par HPLC	Red	Red	Green	Green	Green	
Dosage de glycine sur titreur	Red	Red	Green	Green	Green	

 Paramètres à risque élevé
 Paramètres à risque faible

Tableau 11. Les méthodes à risques identifiées en 2020

4.1 La méthode de dosage du PS80 par HPLC en phase inverse

4.1.1 Le Polysorbate 80

Faisant partie de la famille des tensioactifs, le polysorbate possède une chaîne aliphatique hydrophobe (acide gras) et une tête hydrophile (polyoxyéthylène sorbitane avec 20 unités d'oxyde d'éthylène). Le Polysorbate 80 est un agent tensioactif non ionique, connu sous la dénomination commerciale de Tween 80 (33).

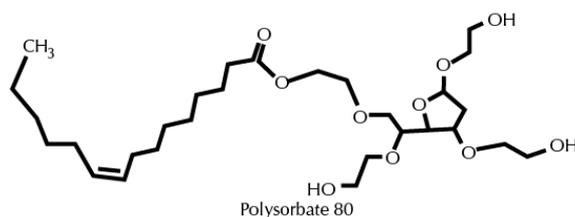


Figure 26. Formule topologique du Polysorbate 80`

Grâce à ses propriétés tensioactives, le PS80 est classiquement utilisé pour réduire les interactions des protéines avec les surfaces et notamment avec les interfaces et pour masquer d'éventuelles portions hydrophobes susceptibles d'induire l'agrégation des protéines (34). Il est utilisé lors d'étapes stressantes du process de fabrication de Thymoglobuline telles que la pasteurisation afin de protéger le produit fini. Cependant, le PS80 peut être dégradé par oxydation en présence d'oxygène et de Fer et induire une agrégation des protéines (34; 33). Ces oxydations sont possibles lors du contact du produit avec l'oxygène et l'inox pendant le stockage des PVI/PFV. La teneur en PS80 lors de cette étape doit se situer aux alentours de 0,5 g/L. Il est nécessaire de contrôler cette teneur afin de détecter une éventuelle dégradation dans un échantillon de Thymoglobuline.

En outre, il est utilisé comme excipient afin de stabiliser les compositions aqueuses des médicaments, notamment pour les administrations parentérales (35).

4.1.2 Principe et méthodologie du dosage

Le dosage du Polysorbate 80 se fait après hydrolyse en milieu acide, suivi par une quantification par HPLC en phase inverse de l'acide oléique libéré. La nature du PS80 rend l'étape d'hydrolyse nécessaire à l'obtention d'un chromatogramme possédant une résolution suffisante pour la quantification. Celle-ci repose sur une détection de l'absorption à 195 nm, du fait de la faiblesse des chromophores présents sur l'acide oléique. Cette technique a été validée pour des concentrations en PS80 comprises entre 0,14 et 0,70 g/L aux stades IgG finale, PVI, PFV et PR.

Ce test comporte deux étapes :

- La préparation des échantillons (incluant l'hydrolyse en milieu acide)
- Le dosage de l'acide oléique par HPLC en phase inverse

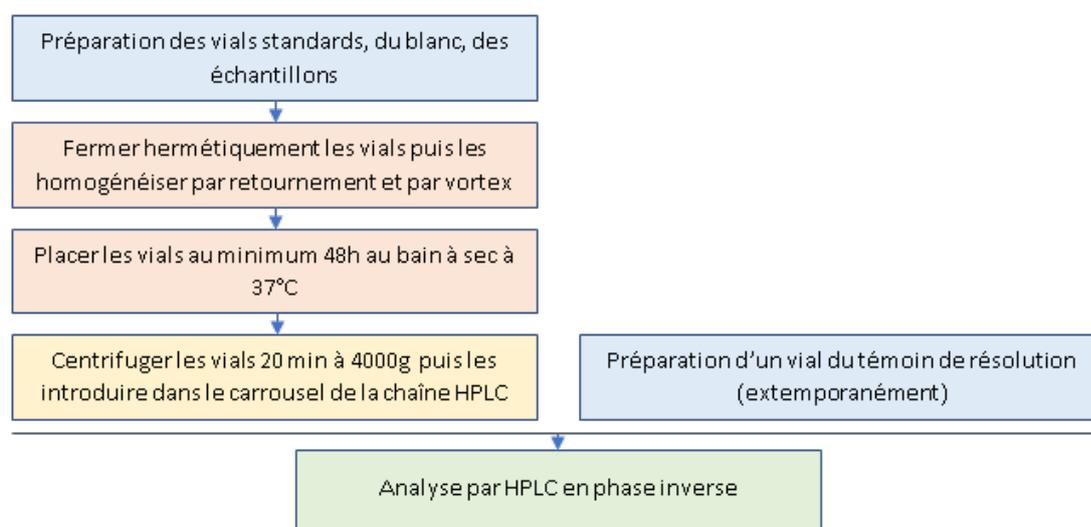


Figure 27. Cartographie du test du dosage du PS80 par HPLC en phase inverse

A savoir que le PS80 USP est utilisé comme standard de quantification pour le dosage, alors qu'en production est utilisée la matière première de PS80 SEPPIC. Le polysorbate 80 est un mélange d'esters partiels d'acides gras (principalement d'acide oléique), de sorbitol et de ses anhydrides éthoxylés. La teneur d'acide oléique peut donc être très différente d'un lot de PS80 à l'autre. Pour cela, nous utilisons le standard PS80 USP pour quantifier l'acide oléique dans les échantillons en utilisant un facteur de correction pour pouvoir quantifier la teneur en PS80. Ce

facteur est re-déterminé à chaque changement de lot de PS80 SEPPIC et de lot de PS80 USP.

Dès que l'analyse par HPLC est terminée, le traitement de séquence est effectué. Afin de valider l'analyse, les critères détaillés dans l'**annexe 11** doivent être respectés. Si un des critères n'est pas conforme, l'analyse est invalide. Tous les résultats non conformes doivent être investigués pour déterminer la cause racine.

4.2 Évaluation ALCM

Afin d'évaluer plus précisément la technique, un formulaire est rempli par l'ensemble des collaborateurs du projet. Ce formulaire balaye un ensemble de questions sur la technique relatif à :

- L'évaluation opérationnelle de la technique (équipements, réactifs...),
- L'évaluation de la maîtrise technique (résultats, critères de validité utilisés...)
- L'évaluation de la validation de la méthode (robustesse)
- L'évaluation des engagements réglementaires qui ont été pris pour la technique

Ce formulaire aide à la conception d'un plan d'actions correctives afin de diminuer les risques d'invalides. A l'issue de cette évaluation, les propositions d'actions de remédiation sont faites afin d'éliminer ou de réduire le risque associé à la méthode (**Figure 29**).

Le score élevé de cette méthode est également lié à la maîtrise analytique dû au nombre d'invalidités important par rapport aux autres méthodes. Afin de réduire le niveau de risque de la méthode, toutes les invalidités de l'année 2017 à l'année 2020 ont été répertoriées dans le but de trouver la cause racine potentielle (**Figure 28**).

En effet, la cause principale suspectée est l'étape d'évaporation des flacons lors de l'étape d'hydrolyse à 37°C pendant 48h. La seconde cause du plus grand

nombre d'invalides est la colonne Xterra (Waters) utilisée qui a une durée de vie limitée (36) (37).

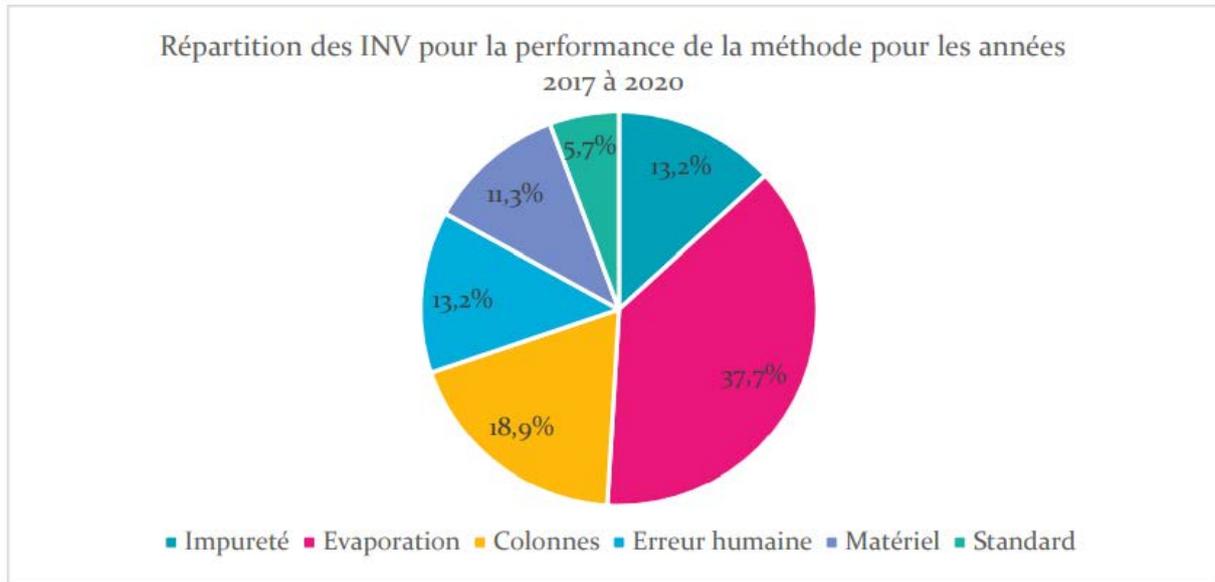


Figure 28. Répartition des invalidités obtenues de 2017 à 2020

Afin de faciliter la lecture du document, les résultats d'évaluation sont présentés par étape du test. Seuls les deux axes Documentation et Validation ne sont pas présentés par étape du test mais en tant qu'axes transverses afin de s'assurer de leur cohérence tout au long du test.

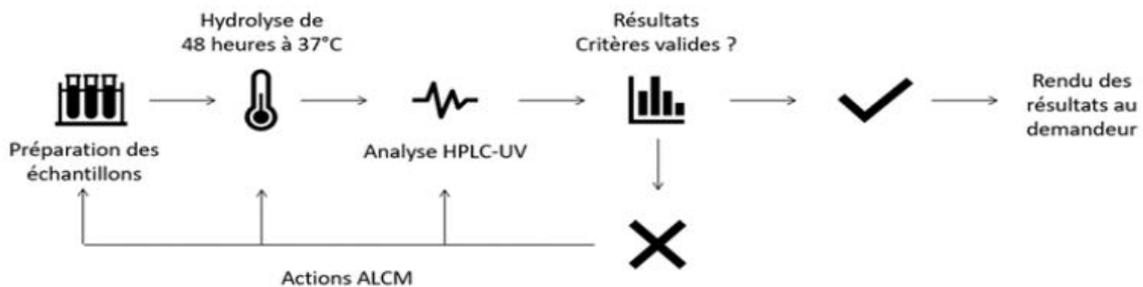


Figure 29. Schéma récapitulatif des étapes de la technique et de l'application des actions de l'ALCM

4.2.1 Préparation des standards :

- **Approvisionnement** : une seule référence de standard est utilisée dans la validation de la méthode (PS80 USP). Ce monosourcing entraîne un risque en cas de problème chez le fournisseur. En plus, un problème de stock a été relevé en 2019

→ **Proposition d'action** : un projet double « sourcing » en cours

Selon l'instruction, **la préparation de standard** de PS80 est réalisée au moment de l'utilisation (extemporanément). Pourtant ce standard est difficile à peser dû à son aspect visqueux. L'utilisation en extemporané ainsi que les difficultés de préparation de cette référence sont des causes identifiées d'invalidité.

→ **Proposition d'action** : harmonisation de la préparation de la solution standard de PS80 entre les opérateurs

→ **Proposition d'action** : effectuer une étude de stabilité de la préparation du standard PS80 USP. Si la préparation est stable sur une durée supérieure à 2 mois, moins de préparations seront réalisées et de ce fait il y aura moins de variabilité entre les préparations (opérateurs, matière première)

- ✓ **Réalisation d'action** : Comme le PS80 est un liquide visqueux difficile à prélever et à peser et l'ajout d'eau lors de la préparation entraîne la formation de bulles empêchant l'ajustement en fiole jaugée. L'harmonisation de la préparation du standard entre les différents opérateurs afin de diminuer le nombre d'invalides associées aux opérateurs (36).

De ce fait, un test de comparaison a été effectué sur 3 jours par 4 opérateurs (ATS et CQ) avec des protocoles différents de préparation. Aucune différence significative n'est observée. Par contre, le protocole de préparation le plus simple à mettre en œuvre a été retenu et harmonisé au sein des laboratoires.

Comme abordé précédemment, le fait de préparer ce standard en extemporané a causé de nombreux invalides. Une étude de stabilité sur le standard PS80 USP a donc été privilégiée. Les pré-tests ont été réalisés ensuite au laboratoire ATS sur des temps de stockage jusqu'à 12 semaines à +5°C.

En effet, les résultats obtenus ont montré que la stabilité de la solution préparée de la PS80 pouvait s'étendre jusqu'à 12 semaines, conservé à +5°C (37).

Une étude sous protocole pourra être lancée au laboratoire CQ afin de pouvoir documenter sa durée de conservation.

4.2.2 Hydrolyse au bain à sec :

- Une fois les préparations des flacons standards, du blanc, des échantillons faites, le technicien ferme hermétiquement les flacons pour les homogénéiser par retournement et par vortex avant de les mettre au minimum 48h au bain à sec à 37°C (**figure 30**, photo de droite). L'hydrolyse est considérée comme une étape critique car une variation de volume important entre les flacons après 48h d'hydrolyse a été remarqué (**figure 30**, photo de gauche) et a entraîné une invalidité sur l'écart relatif entre les deux flacons. L'évaporation des flacons (vials) est la cause principale des INV.

→ **Propositions d'actions** : étudier différentes technologies de flacons/ bouchons ; faire une étude sur évaporation dans le bain à sec : comparer les niveaux avant/après hydrolyse, tracer l'emplacement des flacons ; rechercher d'autres technologies pour l'étape d'hydrolyse ; évaluer l'impact d'un « Holding Time » entre la fin de l'hydrolyse et l'analyse (36).



Figure 30. Niveaux des flacons avant et après hydrolyse à 37°C pendant 48h

✓ **Réalisation d'action** : plusieurs essais ont été réalisés :

- Essais avec un autre type de flacon : les flacons à visser ont été testés en comparaison avec les flacons à clipper (utilisé au quotidien au laboratoire CQ).
- Essais sur les paramètres d'hydrolyse : hydrolyse à 30°C pendant 48h et 72h et hydrolyse à 37°C pendant 24h.

La **figure 31** montre la différence de volume obtenue après l'hydrolyse entre les 2 types de flacons. Les résultats statistiques nous montrent que les flacons à visser (à droite) ne subissent pas d'évaporation, ce qui permet d'éviter l'écart relatif entre les 2 flacons >5% (37).

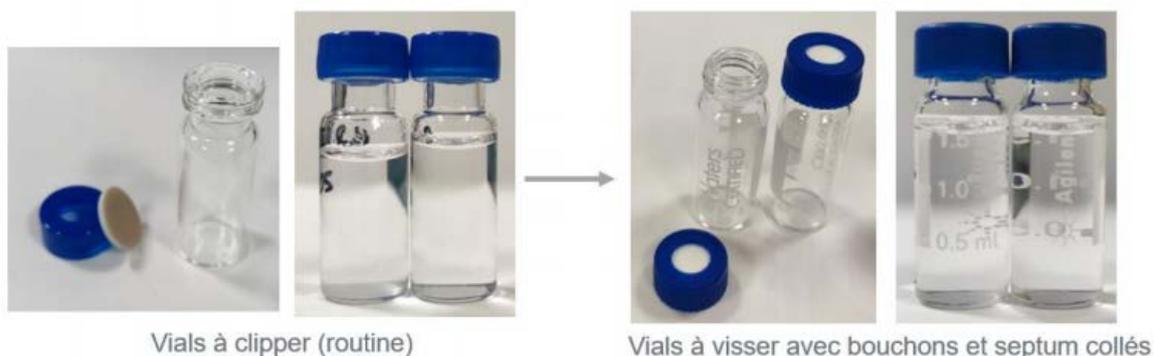


Figure 31. Flacons à clipper VS flacons à visser

Pour conclure, les flacons à visser sont la meilleure option pour diminuer la perte de masse durant l'hydrolyse. Un protocole est en cours de rédaction au sein du laboratoire pour pouvoir dérouler les essais afin d'implémenter définitivement ce type de flacons en routine.

4.2.3 Dosage, calculs et conditions de validité :

- Pour ce dosage, la colonne WATERS XTerra™ RP18 est utilisée. 16% des INV sont liés à la défaillance de la colonne

→ **Propositions d'actions** : améliorer les étapes d'injection et de rinçage des colonnes par l'optimisation du volume d'injection et revoir le mode de rinçage ; évaluer la possibilité de remplacer la colonne Xterra™ RP18 par une colonne plus performance ; enregistrer la pression en continue pendant l'analyse PS80 et maîtriser la température avec l'utilisation d'un four à colonne.

- ✓ **Réalisation d'action** : 18.9% des invalides sont identifiées à cause des colonnes Xterra™ RP18 (36). Effectivement, ces colonnes ont une durée de vie limitée et le nombre de plateaux théoriques diminue rapidement. L'objectif de cette action est de comprendre pourquoi cette colonne a une faible durée de vie et d'optimiser certains paramètres pour augmenter celle-ci. De ce fait, de nombreux échanges ont eu lieu avec le fournisseur Waters qui se sont portés sur le changement du protocole de rinçage et le volume d'injection. Par contre, le protocole de rinçage « amélioré » proposé par ce dernier n'a pas augmenté significativement le nombre d'injection ni la durée de vie de la colonne Xterra (37).

Une investigation sur la durée de vie de la colonne Xterra se poursuit. En perspective, des essais avec une colonne de nouvelle génération pourraient être réalisés (colonne Xbridge) ou des essais avec des colonnes C18 provenant d'autres fournisseurs peuvent être envisagés.

Le logiciel Empower 3 est utilisé pour l'analyse. Il est conforme à la procédure de la Qualité Site pour la validation des systèmes informatisés et automatisés. Pourtant, les techniciens de laboratoires n'ont pas le même niveau de connaissance de ce logiciel.

- ✓ **Réalisation d'action** : les techniciens ont été formés sur la maintenance préventive des équipements et sur une utilisation approfondie d'Empower en rédigeant un protocole de maintenance préventive beaucoup plus proche du logiciel avec des photos bien détaillées en montrant étape par étape.

Les critères de validité sont bien définis et suivis. Si au moins un des critères de validité est invalide, invalider l'analyse sur le cahier de laboratoire. En cas d'invalidité du test, les investigations à mener doivent être décrites.

→ Il n'y a pas d'action ALCM à mettre en place.

- L'absence de témoin de validité de l'analyse jusqu'à ce jour provoque des problèmes d'interprétation des tendances des résultats.
→ **Proposition d'action** : mettre en place un témoin de validité début et fin de l'analyse.
- ✓ **Réalisation d'action** : la mise en place d'un témoin de validité est nécessaire pour le suivi des tendances de dosage en PS80 sur les différentes étapes de Thymoglobuline. Ce travail de qualification sera initié d'ici 2 ans car cette action est longue et demande beaucoup d'investissement au niveau de temps et d'effort.

4.2.4 Formation à la technique

- Au laboratoire, il existe une fiche de qualification spécifique à la technique qui se compose de 3 grandes parties : formation théorique par la prise de connaissance des documents, formation pratique sous contrôle d'un tuteur et la réalisation de la technique sous la direction et la vérification d'un technicien certifié. Les techniciens sont formés à la technique de dosage du PS80 par compagnonnage.
- ✓ **Réalisation d'action** : réviser de la technique en ajoutant des bonnes pratiques du dosage de PS80 pour amener plus de consistance au compagnonnage.

4.2.5 Documentation

- La documentation sur l'utilisation, la maintenance de l'équipement est disponible. Cependant, certains documents ne sont pas suffisamment détaillés et explicites concernant la maintenance et le rinçage de l'équipement qui nécessitent une mise à jour.

→ **Actions proposés** : réviser des instructions d'équipements, ajouter des précisions sur la saisie des données entrantes du standard PS80 USP dans l'instruction.

- ✓ **Réalisation d'action** : ce sont des modifications documentaires simples sans changement de la méthode. Donc elles ont été appliquées rapidement dans le laboratoire.

4.2.6 Validation

- Une fois toutes les actions mises en place, une étude de robustesse sera nécessaire. Puis le cas échéant, une validation. Celle-ci est une étape ultime à mettre en place une fois que toutes les actions proposées ci-dessus ont permis de diminuer le nombre d'invalides au laboratoire.

Conclusion

La gestion du cycle de vie des MA comprend trois étapes : le développement de la méthode, la qualification de la méthode et la vérification continue de la performance de la méthode, conformément à la validation du processus de fabrication. Un élément décisif de cette approche est l'ATP qui définit les exigences de performance d'une méthode en tant que cible pour la sélection, le développement et l'optimisation des procédures analytiques respectives. Bien que le plus grand avantage puisse être obtenu par l'approche QbD, c'est l'ATP établi au début d'un projet de développement de médicament, il peut également être établi rétrospectivement pour les procédures analytiques utilisées depuis longtemps en routine, afin de faciliter les activités futures du cycle de vie telles que les améliorations continues, les transferts, le suivi et les évaluations périodiques des performances (38).

Contrairement aux deux premières étapes du cycle de vie analytique avec une quantité limitée de données, le stade 3 est une vérification continue de la performance de la procédure qui nous offre une possibilité d'utiliser une base de données beaucoup plus grande pour collecter, analyser et évaluer les données relatives à la performance de la procédure analytique. En effet, les informations collectées, analysées et évaluées chaque année sont incluses dans l'analyse de risque et l'alimentent au fil du temps. Ce qui augmentera considérablement la fiabilité de notre évaluation de la performance réelle à long terme de la méthode analytique. En outre, au service CQ, réduire le nombre d'invalidité est une priorité absolue. Mais dans la plupart des laboratoires, les ressources disponibles pour effectuer des investigations et des actions d'amélioration sont assez limitées. C'est pourquoi le programme de surveillance de la performance des méthodes analytiques est particulièrement important car il permet de fournir des informations sur l'état actuel d'une méthode et d'anticiper une éventuelle dérive, plutôt que de la subir.

Les résultats présentés ici constituent seulement le début de ce projet. Grâce au projet ALCM, un suivi est fait semestriellement et annuellement, il apporte une vision plus objective et critique chaque année. C'est comme un deuxième filtre qui aide le laboratoire à relever les dérives qu'il ne voit pas dans son travail quotidien.

Bibliographie

1. International Conference of Harmonisation
ICH Q10: Pharmaceutical Quality System
ICH, 2008. -21p.
2. International Conference of Harmonisation
Final Concept Paper ICH Q14 : Analytical Procedure Development and
Revision of Q2(R1) Analytical Validation
ICH, 2018. -3p.
3. The United States Pharmacopeia – National Formulary
General Chapter <1220> Analytical Procedure of Life Cycle
USP-NF, 2022. Issue 1. -18p.
4. International Conference of Harmonisation
About ICH/ Mission [en ligne]. www.ich.org, [ref. du 22 07 2021]
Disponible sur : <http://www.ich.org/page/mission>
5. International Conference of Harmonisation
ICH Q8 (R2) : Pharmaceutical Development
ICH, 2009. -28p.
6. ROCHE, Yves
Les nouveaux concepts de gestion de la qualité pharmaceutique ICH Q8, Q9,
Q10
Académie nationale de Pharmacie [en ligne]. 2011 [ref. du 12 12 2021]. -27p.
Disponible sur : www.acadpharm.org
7. DAUBE, Marine
D'ICH Q18 à Q10 : la maîtrise des changements dans un système de gestion de la
qualité. -76p.

Th.D : pharmacie : Bordeaux : 2014 ; n°41

8. GUIRALDELLI, Amanda

ICH Guideline Q14 Analytical Procedure Development [en ligne] 2020 [ref. du 10 12 2021], USA.

Disponible

sur :

https://sindusfarma.org.br/arquivos/6^a%20Apresentação_Amanda_USP.pdf

9. International Conference of Harmonisation

ICH Q9: Quality Risk Management

ICH, 2005. -23p.

10. FATIN, Flavie-Bérénice

D'un système de management de la qualité selon ICH Q10, comment établir ses audits fournisseurs en prenant en compte la gestion des risques. -115p.

Th.D : pharmacie : Bordeaux : 2017 ; n°62

11. International Conference of Harmonisation

ICH Q11: Development and Manufacture of Drug Substances

ICH, 2012. -30p.

12. International Conference of Harmonisation

ICH Q6 A Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances

ICH, 1997. -35p.

13. International Conference of Harmonisation

ICH Q6 B Specifications: test procedures and acceptance criteria for Biotechnological/ Biological products

ICH, 1998. -20p.

14. MURANO, Marlène

La démarche Quality by Design. -83p.

Th.D : pharmacie : Toulouse : 2017 ; n°2088

15. SCHWEITZER M., POHL M., HANNA-BROWN M. et al.
Implications and Opportunities of Applying QbD Principles to analytical measurements
Pharmaceutical Technology, 2010, 34, 2
16. ASBERG D., NILSSON M., OLSONN S. et al.
A Quality Control method enhancement concept – Continual improvement of regulatory approved QC methods
Journal of Pharmaceutical and Biomedical analysis, 2016, 129, -273-281p.
17. Food and Drug Administration
Guidance for Industry, process validation: General principles and practices [en ligne]. 2011 [ref. du 23 07 2021]
Disponible sur : <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Process-Validation--General-Principles-and-Practices.pdf>
18. MARTIN Gregory P., BARNETT Kimber L., BURGESS Christopher et al.
Lifecycle Management of Analytical Procedures: Method Development, Procedure Performance Qualification, and Procedure Performance Verification [en ligne] 2013 [ref. du 25 07 2021]
Disponible sur : https://www.researchgate.net/publication/287702448_Lifecycle_management_of_analytical_procedures_Method_development_procedure_performance_qualification_and_procedure_performance_verification
19. BURGESS C., CURRY P., LE BLOND D. et al.
Fitness for use: Decision rules and target measurement uncertainty
Pharmacopeial Forum, 2016, 42, 2, -22p.
20. CHAURSIYA Ajay C., DUMALA Rajesh L.
A review on revision of ICH Q2 (R1) and New ICH Q14 Guidance

Glo. J. Pharm. All. Sci., 2020, 1, 6, -1-6p.

21. JACKSON Patrick, BORMAN Phil John, CAMPA Cristiana et al.
Using the Analytical Target Profile to Drive the Analytical Method Lifecycle
Analytical Chemical, 2019, 91, 4, -2577-2585p.
22. International Conference of Harmonisation
ICH Q14: Analytical Procedure Development – Draft version
ICH, 2022. -64p.
23. DEIDDA R., ORLANDINI S., HUBERT P., HUBERT C.
Risk-based approach for method development in pharmaceutical quality control context: a critical review
Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2018, 161, -110-121p.
24. DE FONTENAY Gerald
Replicate Strategy : mais quell est le concept ? [en ligne] 2021 [ref. du 24 11 2021]
Disponible sur : <https://www.a3p.org/replicate-strategy/>
25. PIRIOU J.
Le control strategy, version ICH, pour une flexibilité réglementaire [en ligne] 2021 [ref. du 24 11 2021]
Disponible sur : <https://www.usinenouvelle.com/article/la-control-strategy-version-ich-pour-une-flexibilite-reglementaire.N1518307>
26. SCHUHLER E., MOREAU M. , HERON V.
Stratégie de validation des procédés et mise en application de l'annexe 15 des BPF et des guidances FDA. Vérification continue des procédés (CPV) [en ligne] 2021 [ref. du 11 12 2021]

Disponible sur : <https://www.a3p.org/strategie-de-validation-des-procedes-et-mise-en-application-de-lannexe-15-des-bpf-et-des-guidances-fda-verification-continue-des-procedes-cpv/>

27. LEE Robert W., GOLDMAN Laurie

The central role of Analytic Method Development and Validation in Pharmaceutical Development [en ligne] 2019 [ref. du 22 01 2021]

Disponible sur : https://lubrizolcdmo.com/wp-content/uploads/2019/10/analytic_method_development_in_pharmaceutical.pdf

28. HANNA-BROWN M., ERMER J., KATZENBACH S. et al.

Analytical Procedure Lifecycle Management: Current Status and Opportunities

Pharmaceutical Technology, 2018, 42, 12, -18-23p.

29. Sanofi [resource électronique] : Qui sommes-nous, 2021 [ref. du 10 08 2021]

Disponible sur : <https://www.sanofi.fr/fr/nous-connaître>

30. Sanofi [resource électronique] : Le site de production Sanofi Genzyme, 2021 [ref. du 10 08 2021]

Disponible sur : <https://www.sanofi.fr/fr/nous-connaître/nos-sites-en-france/le-site-de-production-de-lyon-genzyme-polyclonals>

31. Base de données publiques des médicaments

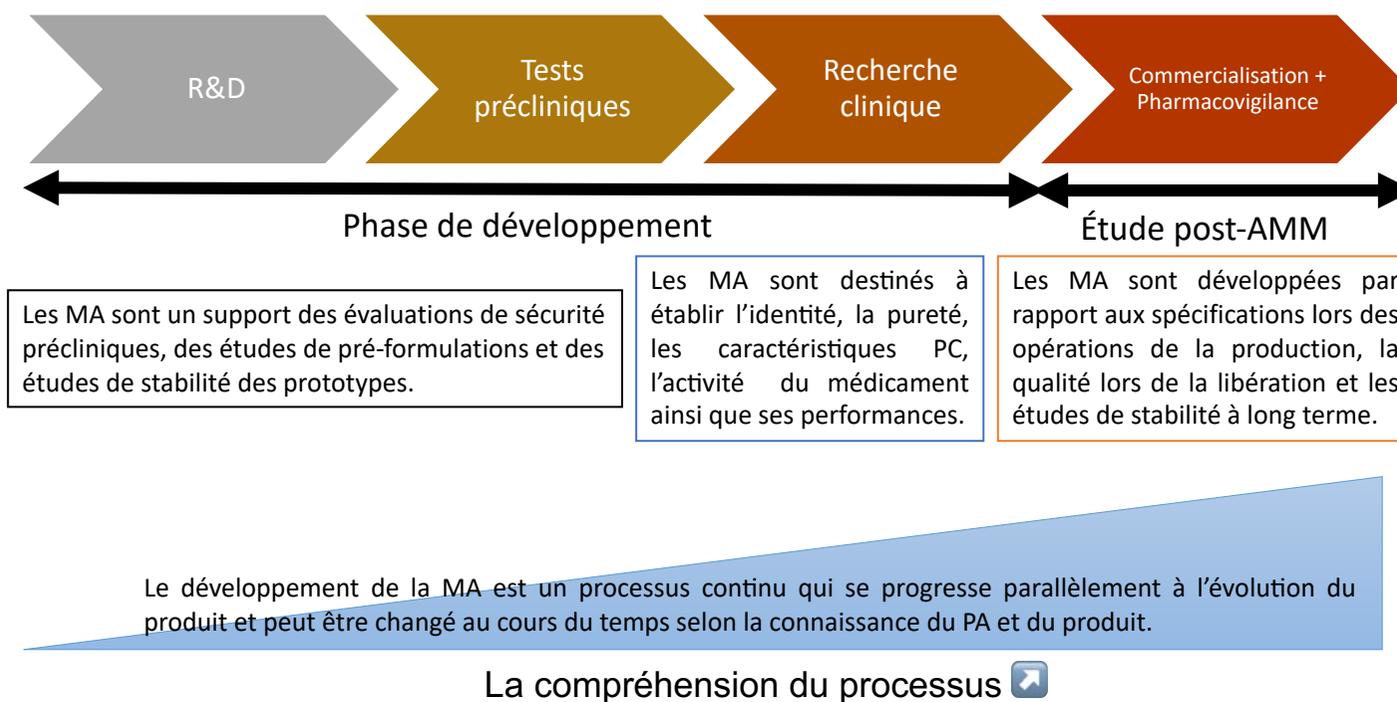
Thymoglobuline 5 mg/ml poudre pour solution pour perfusion [en ligne] 2021 [ref. du 11 08 2021]

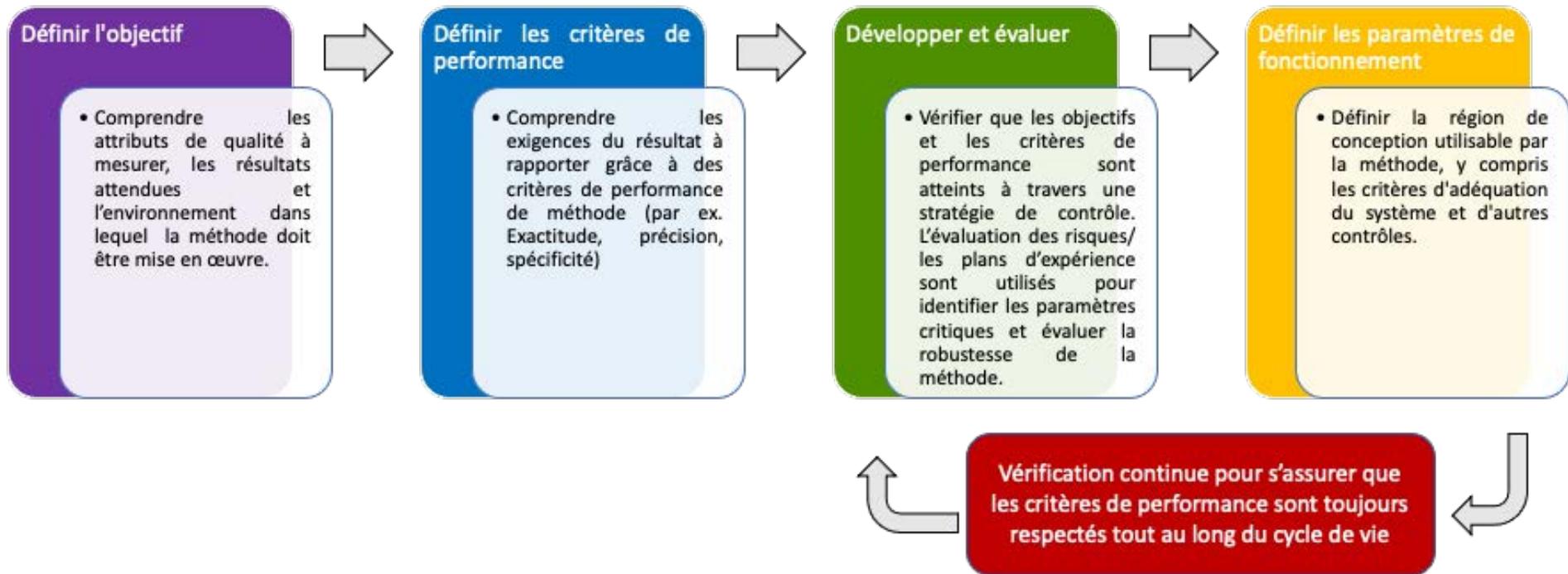
Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62850870>

32. Document interne de Sanofi

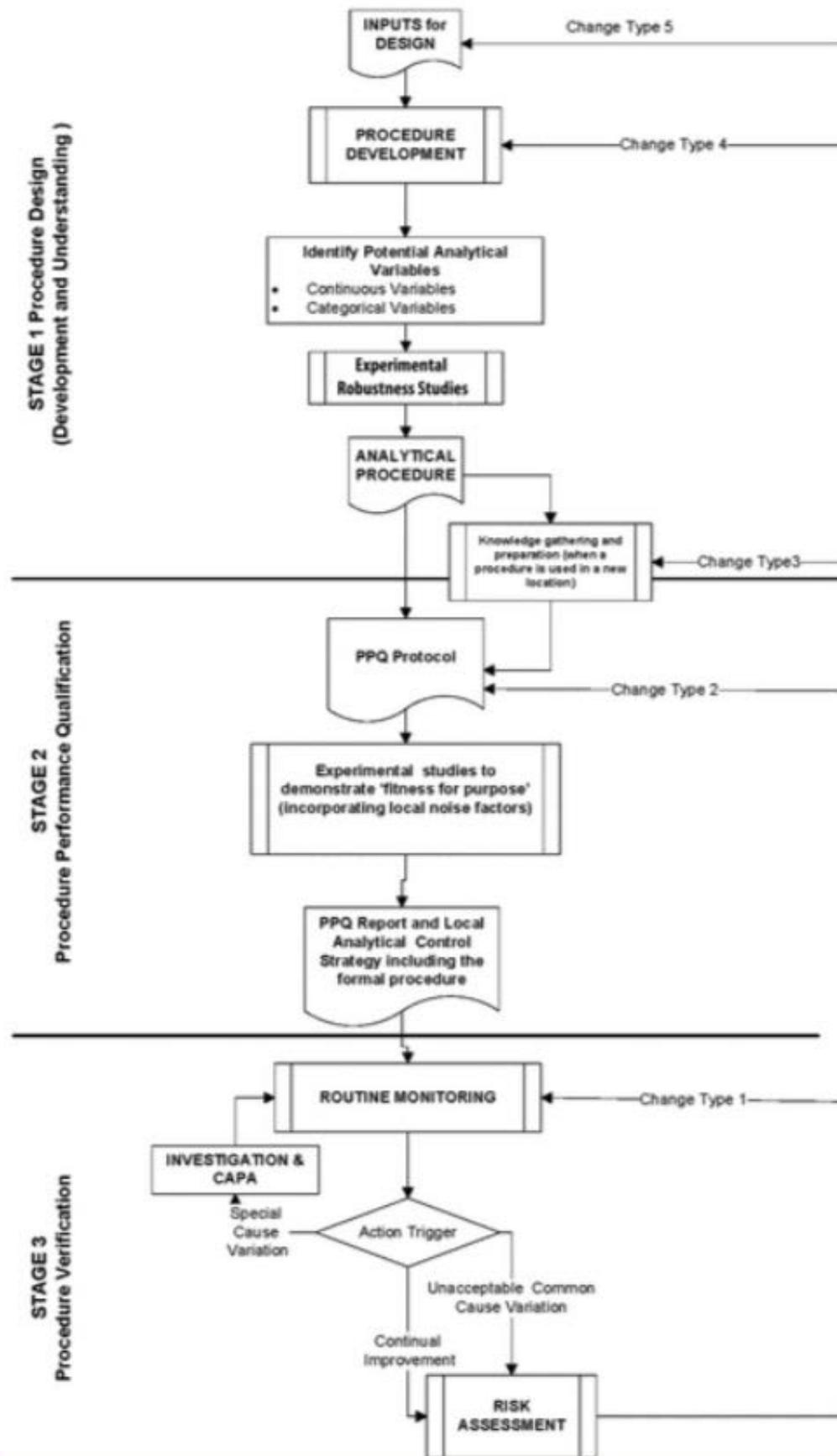
33. MONDAL B., KOTE M., LUNAGARIYA C. et al.
Development of a simple high performance liquid chromatography (HPLC) evaporative light scattering detector (ELSD) method to determine PS80 in a pharmaceutical formulation
Saudi Pharmaceutical Journal, 2020, 28, -325-328p.
34. DONBROW M., AZAZ E., PILLERDORF A.
Autoxidation of Polysorbates
Journal of Pharmaceutical Sciences, 1978, 67, 12, -1676-1681p.
35. WARNE N.
Development of high concentration protein biopharmaceuticals: the use of platform approaches in formulation development
European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2011, 78, 2, -208-212p.
36. HOTUNUI, Ariipeu
Dosage du polysorbate 80 par HPLC.-55p.
Rapport de stage d'Ingénieur chimie : INP Toulouse : 2020
37. CHARROIN, Stéphanie
Optimisation d'une méthode de dosage du polysorbate 80 par HPLC. -58p.
Rapport de Master en sciences pharmaceutiques : Montpellier : 2021
38. BADMAN C., COONEY C., FLORENCE A. et al.
Why we need continuous pharmaceutical manufacturing and How to make it happen
Journal of Pharmaceutical Sciences, 2019, 108, 11, -3521-3523p.

Annexes

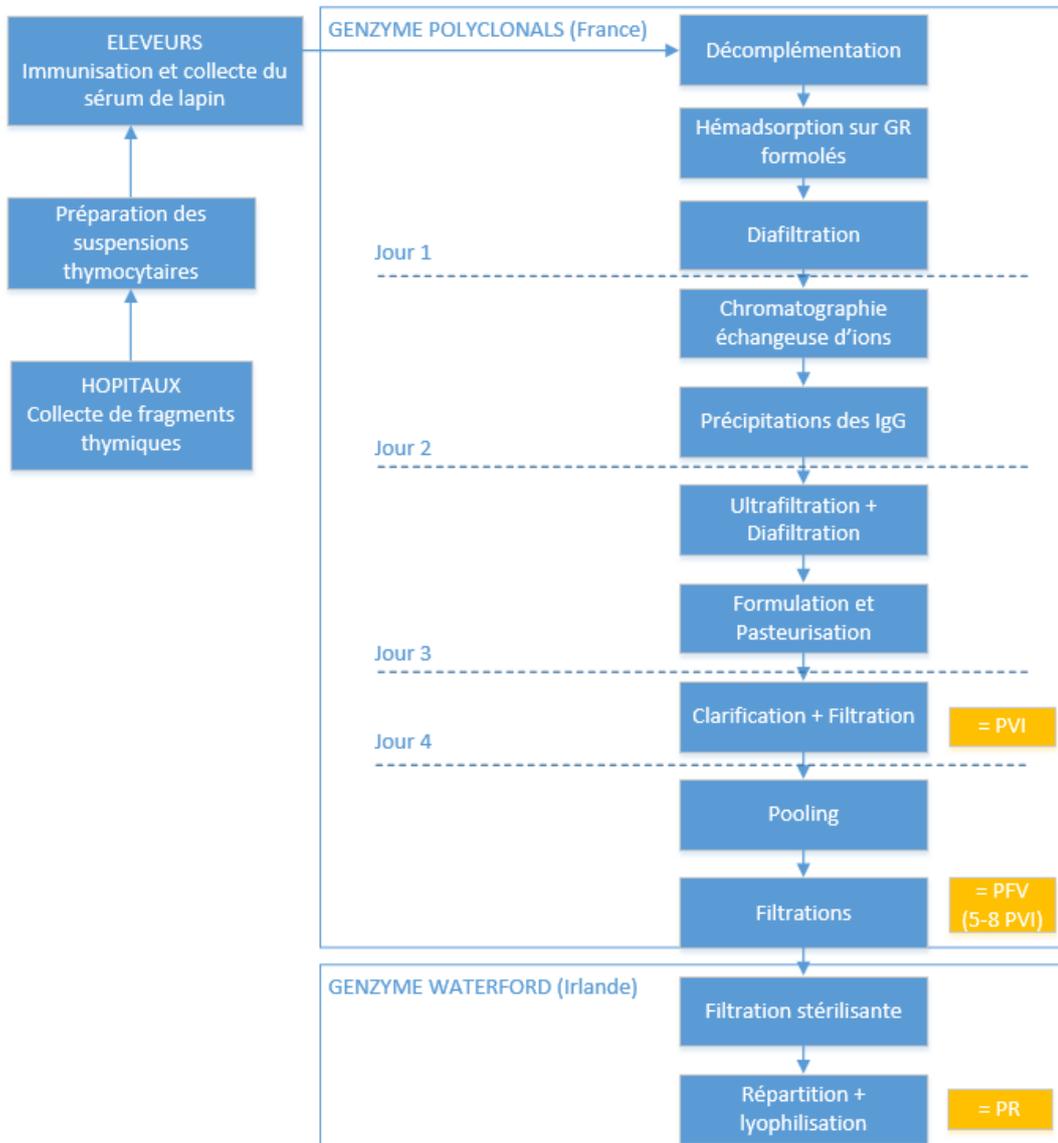




Annexe 3. Trois étapes dans l'approche du cycle de vie proposé par USP (3)



Annexe 4. Procédé de fabrication de la Thymoglobuline (32)



Annexe 5. Trame de rapport de criticité par méthode pour priorisation des méthodes à évaluer

Méthode	Risque	Critère	Données	Résultats	Niveau de risque	Pondération	Résultat
Méthode X	Robustesse	Invalides	Taux d'invalides Nombre d'anomalies (sur invalides)				
	Robustesse	OOS	Nombre d'anomalies de récurrence Nombre de ILI Nombre de troubleshooting en cours				
	Validation	Délai	N° de rapport de validation/ N° version Date données brutes				
	Validation	Compliance	Compliance (O/N) - Fidélité/ variabilité si applicable - Linéarité si applicable - Exactitude si applicable - Limite de détection si applicable				
	Maîtrise	Maîtrise technique	Maîtrise technique (O/N) - Présence de critères de validité (O/N) - Suivi de tendances de paramètres (O/N) - Nombre d'anomalies tendance méthode				
	Total	Tous					

Annexe 6. Exemple une trame de rapport de criticité de la méthode de dosage du PS80

Méthode	Risque	Critère	Indicateurs	Résultat	Niveau de risque	Pondération	Résultat
Dosage de PS80 par HPLC en phase inverse	Maîtrise analytique	Mise en œuvre de la méthode	Témoin de validité(O/N)	N	10	3	30
	Robustesse	Invalides	Résultats invalides	0,76%	10	3	30
			Analyses invalides	12,23%			
		ETA problématique ou labo non résolue	Nombres de RCQ non confirmés sur 3 ans	3	10	1	10
	Validation	Délai	Réf rapport validation	VA-RAP-1509/02	1	1	1
		Compliance	Compliance (O/N)	O	1	5	5
	Total	Tous	NA	NA	NA	NA	76

Annexe 7. Outil de priorisation des actions de remédiations

La priorisation des actions de remédiations est fonction de :

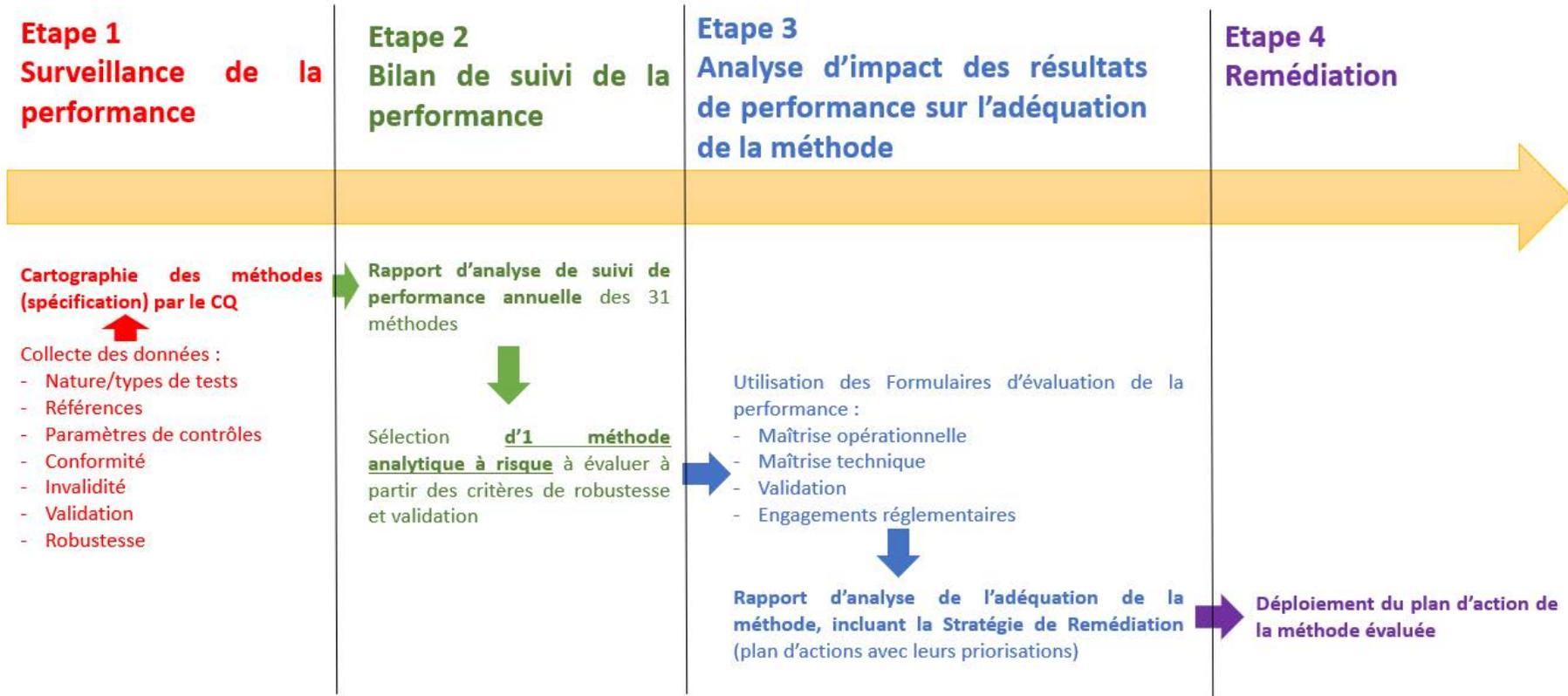
- Utilisation du test :
 - o Test in process (Avant PVI): score de 2
 - o Test de libération (PVI/PFV/PR) et de stabilité : score de 4
- De la catégorie du Gap :
 - o Faisabilité
 - o Exploitabilité
 - o Validation
 - o Engagement réglementaire

Cotation du Gap = Score Utilisation x (Classement x Pondération) de la catégorie du Gap

Les Gaps à cotation les plus élevés sont à prioriser

Pondération	2	2	3	3
Catégorie du Gap Classement	Maitrise opérationnelle (Usability)	Maitrise technique (Adequacy)	Validation	Engagement réglementaire
1	Pas de problème	Conforme à ce qui est écrit	Conforme à ce qui est écrit	Pas d'engagement
2	Problèmes occasionnels générant un faible risque de performance ou de conformité	Nécessite des changements mineurs de la technique standard	Les analyses de validation rétrospective et les rapports doivent répondre aux besoins	Correspondance réglementaire mais pas d'engagement formel
3	Problèmes occasionnels générant un risque modéré de performance ou de conformité	Nécessite du travail mais risque faible, justification écrite basée sur l'historique	Nécessite d'un travail de revalidation mineur au laboratoire	Engagement des autorités réglementaires avec une date de fin prévue >1an à partir de la date d'évaluation
4	Problèmes fréquents générant un risque modéré de performance ou de conformité	Nécessite du travail, risque modéré	Nécessite un travail de revalidation significatif au laboratoire	Engagement des autorités réglementaires avec une date de fin prévue <1an à partir de la date d'évaluation
5	Problèmes occasionnels ou fréquents générant un risque élevé de performance ou de conformité	Nécessite un travail significatif de redéveloppement, fort risque	Non validé	Engagement réglementaire post-inspection pour obtention d'agrément (certificat BPF)

Annexe 8. Représentation schématique du déploiement du processus de vérification Continue de performance des méthodes analytiques

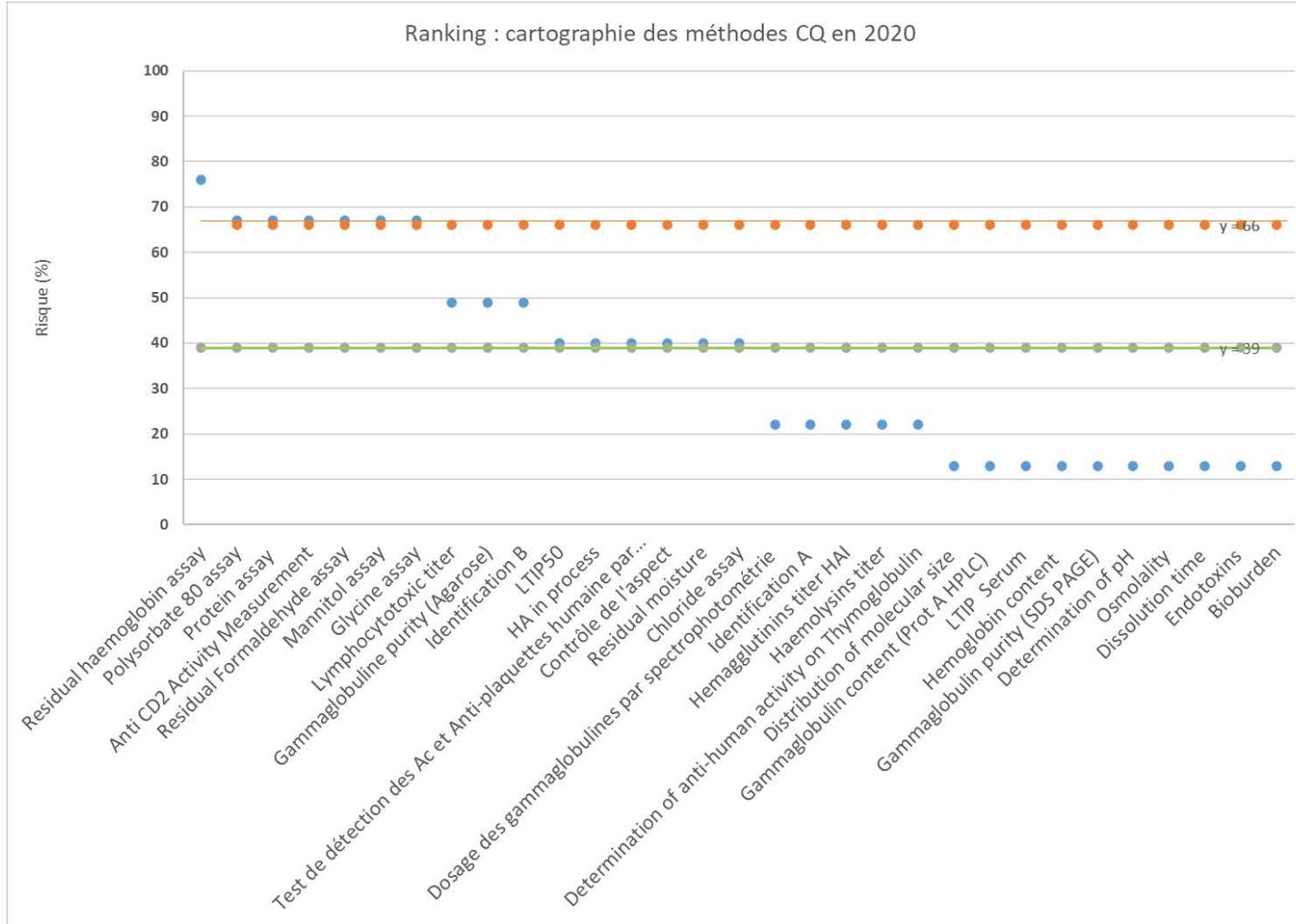


Ce listing présente les méthodes immunologiques (bleu), physicochimiques (jaune) et microbiologiques (vert)

Méthodes analytiques	Etape	Nature de l'analyse	Type d'analyse (ICH)
Technique de dosage des protéines par spectrophotométrie	In process	Quantitative	Dosage
Technique de dosage de l'Hémoglobine résiduelle	PFV	Quantitative	Pureté
Détermination du titre lymphocytotoxique (LT25%)	In process	Semi-quantitative	Activité
Détermination du taux de gammaglobuline par électrophorèse sur gel d'agarose	AI/FP/In process	Semi quantitative	Pureté
Quantification des gammaglobulines de lapin par HPLC – Protéine A	In process	Quantitative	Dosage
Mesure de la lymphocytotoxicité de Thymoglobuline par cytométrie en flux (LT IP 50)	AI/FBP/FP	Quantitative	Activité
Recherche d'hémagglutinines directes HA in process	In process	Semi-quantitative	Pureté
Mesure de l'activité anti-CD2 par cytométrie en flux	FP	Quantitative	Activité
Test de détection des anticorps anti-plaquettes humaines par cytométrie en flux	FP	Semi-quantitative	Pureté
Technique de dosage des protéines par spectrophotométrie	AI/FBP/FP	Quantitative	Dosage
Identification de Thymoglobuline Test A	FP	Qualitative	Identification
Méthode de recherche des hémagglutinines HAI	AI/FP	Semi-quantitative	Pureté
Méthode de recherche des hémolysines Anti-A1, Anti-B et Anti-O	AI/FP	Semi-quantitative	Pureté
Identification de Thymoglobuline – Test B (Immunoélectrophorèse IEP)	FP	Qualitative	Identification
Mesure de l'activité des sérums de lapins et échantillons in process par cytométrie en flux - LTIP Sérum	In process	Quantitative	Activité
Estimation de la concentration en hémoglobine par spectrophotométrie	Sérums de lapin	Quantitative	Dosage
Test de pureté par SDS-Page Thymoglobuline	FP	Qualitative	Pureté
Détermination de l'activité anti-humain de Thymoglobuline	PFV	Qualitative	Pureté
Mesure de pH	FBP/FP	Quantitative	Identification
Dosage du Polysorbate 80 par HPLC	FP	Quantitative	Dosage

en phase inverse			
Dosage du formaldéhyde résiduel	AI	Quantitative	Pureté
Dosage du mannitol par HPLC dans Thymoglobuline	FBP/FP	Quantitative	Dosage
Dosage de glycine sur titreur	FBP/FP	Quantitative	Dosage
Contrôle de l'aspect des produits sous forme liquide	AI/FBP	Qualitative	Identification
Détermination de la distribution de taille moléculaire par HPLC	AI/FP	Semi-quantitative	Pureté
Dosage de l'humidité résiduelle	FP	Quantitative	Dosage
Dosage des ions chlorures	FBP/FP	Quantitative	Dosage
Mesure de l'osmolarité	FBP/FP	Quantitative	Dosage
Contrôle de l'aspect des lyophilisats d'immunosérums et de leur remise en solution	FP	Quantitative	N/A
Recherche et dosage des endotoxines bactériennes	In process/ AI/ FBP/ FP	Quantitative	Pureté
Mesure de la biocontamination du produit par incorporation	In process/ AI/ FBP	Quantitative	Pureté

Annexe 10. Cartographie du risque associée à la performance des méthodes des laboratoires CQ



1. Matériels et réactifs

Les réactifs préparés sont :

- ✓ **Solvant de rinçage « éthanol absolu 10 % »** (Péremption 6 mois, Conservation à température ambiante) : Ajouter 200 mL d'éthanol absolu qsp 2000 mL d'eau ultrapure et agiter.
- ✓ **Tampon phosphate pH 3.2** (Péremption 2 mois, Conservation à température ambiante) :
Peser 6.24 g \pm 0.12 g H₂NaO₄P, 2H₂O qsp 2000 mL d'eau ultrapure et agiter.
Ajuster au pH à 3.2 avec l'acide orthophosphorique.
Filtrer sous vide sur filtre 0.2 μ m.
- ✓ **Témoin de résolution** (Péremption 6 mois, Conservation à 5°C \pm 3°C en flacon ambré) :
Peser 20 mg \pm 2 mg d'acide oléique.
Peser 20 mg \pm 2 mg d'acide élaïdique.
Qsp 200.0 mL d'éthanol.
- ✓ **Standard A et standard B à 0.50 g/L** : solutions préparées en extemporanées.
Préparer 2 solutions standard de quantification à 0.50 g/L de polysorbate 80 USP en réalisant 2 pesées indépendantes.
Peser 50 mg PS80 USP \pm 5 mg qsp 100.0 mL d'eau ultrapure.

L'ensemble du matériel utilisé est listé ci-après :

- ✓ Balance de précision METTLER TOLEDO
- ✓ Bain à sec TECHNE
- ✓ Centrifugeuse BECKMAN COULTER
- ✓ Système HPLC WATERS 2695 équipé d'un détecteur UV WATERS 2489 /DAD Waters 2998 / DAD WATERS 2996
- ✓ Colonne Waters Xterra RP18 (longueur 150 mm * diamètre 4,6 mm * granulométrie 3,5 μ m) Référence : 186000442
- ✓ Vials et bouchons à clipper HPLC WATERS WAT094219 (vials) 186000303 (bouchons)

L'ensemble des réactifs utilisé est listé ci-après :

- ✓ Acétonitrile HONEYWELL 34851
- ✓ Acide orthophosphorique HONEYWELL 30417
- ✓ Eau ultrapure MILLIPORE
- ✓ Eau PPI AGUETTANT
- ✓ Ethanol absolu SIGMA ALDRICH K52483783 023
- ✓ Acide oléique
- ✓ Acide élaïdique
- ✓ Polysorbate 80 USP lot R072G0
- ✓ Dihydrogénophosphate de sodium dihydraté NORMAPUR 28015.261

2. Les critères de validité du test

- Témoin de résolution :
 - ✓ **Facteur de résolution** entre le pic d'acide oléique et le pic d'acide élaïdique $\geq 1,5$ (permet de s'assurer la bonne séparation des deux pics).
 - ✓ **Facteur de symétrie** du pic d'acide oléique : $0,8 \leq$ facteur de symétrie $\leq 1,5$ (permet de s'assurer que le pic reste gaussien).
 - ✓ **Nombre de plateaux théorique** du pic d'acide oléique > 7000 (permet de s'assurer de la finesse des pics et de la capacité de la colonne).
- Standard A de répétabilité : **CV** (des 5 injections de standard A) $\leq 2,0\%$ (permet de vérifier la répétabilité de l'injecteur).
- Standards A et B :
 - ✓ **Validité des standards A et B** : écart relatif du standard début et fin $\leq 5\%$
 - ✓ **Rapport des facteurs de réponse des standards A et B** : Rapport FR = $1,00 \pm 0,05$ (permet de vérifier la bonne préparation des standards)
- Blanc : **absence de pic** ou aire de pic $\leq 0,1\%$ de la moyenne d'aire du pic d'acide oléique pour les 5 injections de répétabilité du standard A.

Glossaire

Analyse de risque	C'est le fait utilisé des informations disponibles pour identifier les dangers et estimer le risque associé.
Carte de contrôle	C'est une représentation graphique des résultats (données quantitatives et continues) d'un échantillon de valeurs avec des limites d'action et d'alertes. Elle aide à la détection des variations du procédé et fournit des critères de détection pour le manque de maîtrise statistique. Un procédé est sous contrôle lorsque la variabilité résulte uniquement de causes aléatoires.
Change control	C'est une exigence réglementaire mise en avant par toutes les agences réglementaires internationales comme seul et unique moyen de garantir la maîtrise des procédés et la qualité produit.
Design Space ou Conception de la région d'exploitation de la méthode (MODR)	Combinaison et interaction multidimensionnelle des paramètres de consigne et des paramètres de la méthode dont il a été démontré qu'elles assurent la robustesse de la méthode. Le MODR est issu des résultats du DOE (Plan d'expérience) et il peut être utilisé pour illustrer la région robuste ainsi que les points de défaillance probables. Un changement à l'intérieur du MODR peut fournir une performance appropriée de la méthode conforme à l'ATP donc il n'est pas considéré comme une modification et une revalidation de la méthode n'est pas nécessaire.
Excipients	Substance qui entre dans la composition d'un médicament autre que le principe actif
Gestion du cycle de vie des méthodes analytiques (ALCM)	Processus de gestion permettant de maintenir et d'assurer le contrôle de la performance et de la conformité d'une méthode d'analyse tout au long de son utilisation.

In-process control	Contrôles réalisés pendant la production afin de surveiller et, le cas échéant, ajuster le procédé pour s'assurer que le produit réponde aux critères d'acceptation définis.
Invalidité	<p>Une invalidité est induite par le non-respect d'au moins une des conditions générales de validité prédéfinies, détectable en cours d'analyse et/ou en fin d'analyse.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Résultat invalide : résultat dont l'une des conditions générales de validité est non respectée ou résultat qui a été jugé invalide suite à une investigation documentée et approuvée. - Analyse invalide : analyse dont l'une des conditions générales de validité ou l'une des conditions opératoires n'est pas respectée (ex : TV en dehors des critères de validité) ou analyse lancée mais arrêtée du fait d'un « événement durant le test » même si aucun résultat n'a été généré.
Investigation laboratoire initiale	<p>Résultat d'analyse généré par les laboratoires couvrant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les résultats OOS (Out of Specification), OOL (Out of Limit), OOT (Out of Trend) - Les résultats atypiques (ATY) - Les résultats et analyses invalides (INV) (non pris en compte lors de l'édition de la liste des ILI pour libération)
Limite d'action	Valeur au-delà de laquelle une enquête (OOL) appropriée doit être conduite pour identifier la cause et définir les actions correctives à mettre en place basées sur les conclusions de l'enquête
Limite d'alerte	Limites définies à partir d'une population de référence pour chacun des attributs considérés et au-delà desquelles le résultat est considéré hors tendance (OOT)
Méthode analytique	Ceci correspond à la manière d'effectuer une analyse. Il inclut à minima : l'échantillon, la préparation de réactifs,

	l'utilisation de l'équipement, l'établissement de la courbe de calibration, l'utilisation de formules pour le calcul.
Méthode officielle ou compendiale	Méthodes générales ou tests décrits dans une monographie de la Pharmacopée (européenne, américaine et/ou japonaise)
Performance attendue de la méthode (ATP)	Un objectif prédéfini qui stipule les exigences de performance pour la mesure d'un attribut qualité critique (CQA).
Qualification de la méthode	La qualification de méthodes permet de démontrer que le développement de la méthode est scientifiquement relevant et convient à l'utilisation prévue. La qualification confirme que le design de la méthode est capable de produire des résultats reproductibles. Elle nécessite l'évaluation des caractéristiques décrites dans l'ICH Q2 (par ex : précision, exactitude, linéarité, spécificité)
Qualification de performance de la méthode	La qualification de performance de méthode correspond à la Phase 2 du cycle de vie. L'objectif est de vérifier que la méthode génère des résultats reportables qui répondent aux exigences de performance dans les conditions d'utilisation de routine. Il comprend la validation analytique, la vérification des méthodes officielles et le transfert de méthodes analytiques.
Robustesse	C'est la mesure de la capacité d'une méthode analytique à rester non affectée par des petites variations délibérées des conditions opératoires de la procédure.
Spécification	Une spécification est une liste de tests, de références à des méthodes analytiques et de critères d'acceptation appropriés qui sont des limites numériques, intervalles ou autres critères pour les tests décrits. On y définit l'ensemble des critères auxquels une nouvelle substance médicamenteuse ou un nouveau produit pharmaceutique doit être conforme pour être considéré comme acceptable

	<p>compte tenu de l'usage auquel il est destiné. La « conformité aux spécification » signifie que la substance médicamenteuse et/ou le produit pharmaceutique ; lorsqu'ils sont testés selon les méthodes analytiques décrites, satisferont aux critères d'acceptation établis. Les spécifications sont des normes de qualité critiques qui sont proposées et justifiées par le fabricant et approuvées par les autorités réglementaires comme condition d'approbation.</p>
Stratégie de contrôle analytique	<p>Un ensemble prévu de contrôles, déduits de la compréhension du produit et du procédé, qui démontre la maîtrise du procédé et la qualité du produit, pour garantir le respect de ses Attributs Qualité Critiques (ou Critical Quality Attributes, CQA)</p>
System suitability	<p>Tests réalisés à chaque mise en œuvre d'une méthode analyse (avant ou pendant le déroulement de l'analyse), pour vérifier la performance adéquate des équipements et instruments analytiques utilisés, afin de garantir la fiabilité des résultats générés tout au long de cette analyse.</p>
Témoin de validité ou Assay Control	<p>Un échantillon de composition connue qui est analysé avec des échantillons d'essai afin d'évaluer l'exactitude et la fidélité (incertitude) d'une méthode d'analyse.</p>
Test libératoire	<p>Test réaliser pour confirmer la qualité du produit. Ces tests sont décrits dans les dossiers d'enregistrement. La conformité de ces tests doit être évaluée pour la libération du produit</p>
Test qualitatif	<p>Test détermine la présence ou non d'une substance mais qui n'indique pas à quelle quantité est présente. Les résultats reportés sont comme positif/négatif ou détecté/non détecté.</p>
Test quantitatif	<p>Test qui détecte et mesure la présence ou non d'une substance mais qui indique une quantité absolue. Les résultats fournissent des informations sur la quantité de la</p>

	substance dans l'échantillon
Test semi-quantitatif	Test qui détecte et mesure la présence ou non d'une substance mais qui n'indique pas une quantité absolue. Les résultats sont comparés à une valeur de référence ou à un intervalle de référence pour fournir une interprétation qualitative du résultat.
Validation de méthode	Démonstration documentée que la méthode d'analyse correspond à l'usage pour lequel elle est prévu. Dans le cycle de vie d'une méthode analytique, la démonstration de la pertinence avant l'utilisation de routine est examinée en phase 2 de la Qualification de la performance de la méthode.

TITLE:

LIFE CYCLE MANAGEMENT OF ANALYTICAL METHODS IN QUALITY CONTROL LABORATORIES - CHALLENGES AND APPLICATION

SUMMARY:

The Analytical Lifecycle Management (ALCM) is an ongoing process that aims to track and improve the effectiveness of the performance of analytical method. Its lifecycle begins with the identification of the need until the withdrawal of a test method. It is a project set up in order to maintain and ensure the control of the performance and compliance of an analytical method. In order to prioritize the analytical method needed to be optimized, a risk analysis is carried out on all the analytical methods implemented in the QC laboratory by using Ranking and Filtering method. This study must be done every year on the site with all the release methods.

Therefore, the polysorbate 80 assay was identified as high-risk method which needed to be optimized. An evaluation form is completed by all project collaborators by answering a series of questions related to the technique which help to design a correction action plan to reduce its risk. To this end, positive results obtained in the ATS laboratory will be applied shortly in the QC service. The effectiveness of those actions will be measured in the following years by reassessing the critical score obtained during the ALCM risk analysis for this test.
