

VALI-MEDIC', UNE VALIDATION SIMPLE ET PERFORMANTE DES METHODES ANALYTIQUES

M. Ferderin*, G. Farges

Master Qualité et Performance dans les Organisations

Université de Technologie de Compiègne - CS 60319, 60203 Compiègne Cedex France, www.utc.fr/master-qualite

*correspondante : marlene.ferderin@gmail.com

RESUME :

Le secteur de l'industrie pharmaceutique est très concurrentiel et en constante expansion. L'émergence des startups et des biotechnologies ont fait apparaître de plus en plus d'innovations dans le domaine de la santé.

Clients et patients sont de plus en plus demandeurs de nouveaux traitements devant être toujours plus efficaces. Les autorités et tutelles pharmaceutiques ont mis en place des réglementations strictes afin d'assurer la sécurité des médicaments dans tout le processus de développement et de production.

La commercialisation d'un médicament nécessite la conception d'un dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) validé en France par l'ANSM (agence nationale de sécurité du médicament) où doivent être présents les rapports de validation des méthodes analytiques garantissant la qualité et la fiabilité des médicaments produits par l'industrie pharmaceutique. Cette validation est un processus complexe composé d'étapes clés et de réglementation strictes à respecter.

L'approche « Vali-Medic' » vise à aider les ingénieurs « Validation de méthodes analytiques (VMA) » à réussir cette étape de validation cruciale pour la pérennité, la compétence et la compétitivité des laboratoires pharmaceutiques.

Mots-clefs : Industrie pharmaceutique, validation de méthode analytique, production de médicament

ABSTRACT:

VALI-MÉDIC', A SIMPLE AND EFFICIENT VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES

The pharmaceutical industry is a very competitive and growing sector. The emergence of start-ups and biotechnology has brought more and more innovations in the field of health.

Customers and patients are enquiring new and more effective treatments. The pharmaceutical authorities established strict regulations to ensure the safety of drugs throughout their development and production process.

The marketing of a medicinal product requires the design of a marketing authorization dossier validated in France by the National Agency for the Safety of Medicines (ANSM), composed, in part, of validation reports on analytical procedures to guarantee the quality and reliability of medicines produced by the pharmaceutical industry. This validation is a complex process with key milestones and strict regulations.

The "Vali-Medic" approach aims to help "Validation of Analytical Procedures (VMA)" engineers to pass this crucial validation step for the sustainability, competence and competitiveness of pharmaceutical laboratories.

Keywords: pharmaceutical industry, validation of analytical procedures, drug production

I CONTEXTE ECONOMIQUE ET REGLEMENTAIRE DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

I.1 LE CONTEXTE ÉCONOMIQUE DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

Le secteur de l'industrie pharmaceutique est un secteur soumis à une forte compétitivité. En effet, depuis quelques années une émergence des start-ups biotechnologiques se produit en France.

De plus, la demande des clients (hôpitaux et pharmacies) mais aussi des patients étant de plus en plus forte, les industries pharmaceutiques doivent sans cesse innover et produire de nouveaux médicaments afin de rester attractives et compétitives sur le marché. Par exemple, ces dernières années ont vu apparaître la recherche et le développement de vaccins oncolytiques [2].

En 2012 en France, plus de 8 milliards de boîtes de médicaments sont produites par un secteur pharmaceutique qui emploie plus de 80 000 personnes [3]. En terme de consommation moyenne, en 2014, un Français dépensait environ 516 € de médicaments par an [4].

En général, la durée de mise au point d'un médicament prend entre 15 et 20 ans, de sa conception jusqu'à sa commercialisation pour traiter des patients (figure 1).

Face à de forts besoins médicaux, de nombreuses recherches sont menées et le plus souvent des brevets sont déposés sur les molécules découvertes ou sur l'utilisation de celles-ci.

Puis, des tests précliniques sont réalisés (tests sur culture cellulaire et sur animaux) où sont sélectionnées les molécules-cibles thérapeutiques efficaces.

Ensuite intervient la phase d'essais cliniques, c'est-à-dire des tests de la molécule sur l'homme sain et le patient malade sur la base du volontariat.

En parallèle de ces essais cliniques, un développement et une production industrielle du médicament sont réalisés pour définir les phases et les méthodes de production du médicament sous sa forme galénique finale.

Puis vient la rédaction et la constitution du **dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)**, obligatoire pour la production et la commercialisation de tout médicament.

Ensuite, le prix du médicament est fixé, la fabrication industrielle commence et le médicament est mis à disposition des pharmacies et hôpitaux pour le traitement des patients [5].

Il est donc crucial de respecter la réglementation tout au long du processus de développement et de production du médicament afin d'assurer la sécurité des médicaments produits et, in fine, celle des patients.

Garantir la sécurité et la fiabilité des médicaments produits est essentiel pour générer la confiance dans la maîtrise de toute la chaîne « production-consommation » et pour que l'entreprise puisse bénéficier de prescripteurs, distributeurs et clients fidèles et satisfaits, assurant ainsi sa pérennité et son attractivité.

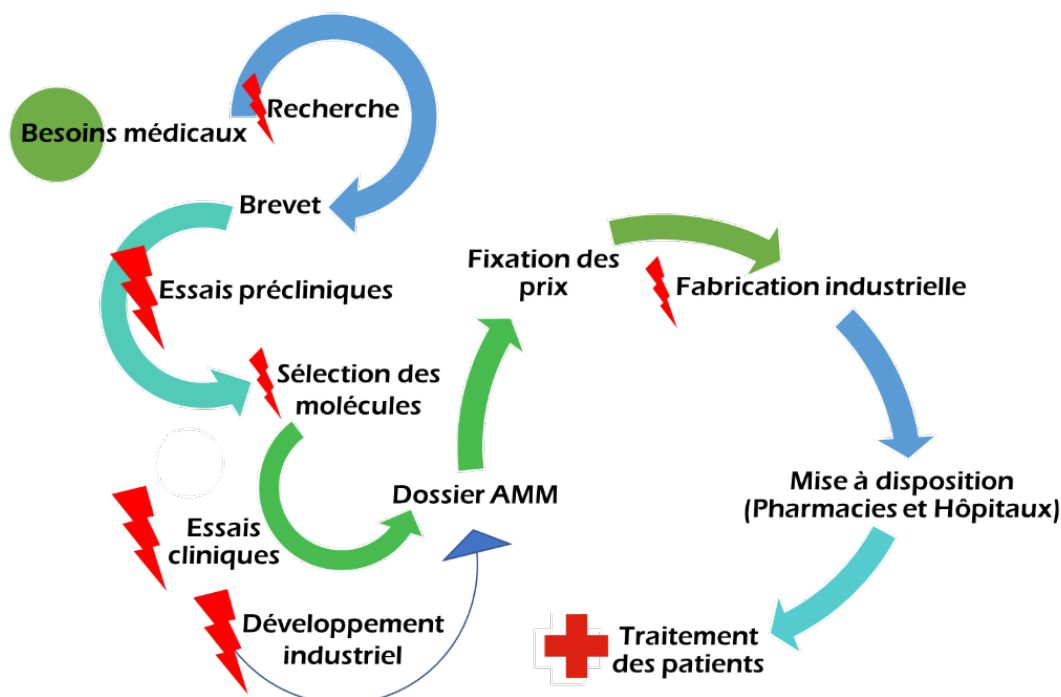


Figure 1 : Étapes-clés de la conception des médicaments [source : auteurs]

1.2 LA RÉGLEMENTATION DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

1.2.1 Les scandales pharmaceutiques

De nombreux scandales pharmaceutiques ont été provoqués à cause d'un manque de réglementation, autant pour des anciens que pour des nouveaux produits, ou d'application de la réglementation par l'industrie pharmaceutique ou de contrôle par les autorités de sécurité du médicament :

- Dans les années 1950, la **thalidomide** a fait environ 12 000 victimes. Ce médicament était prescrit comme somnifère mais certains tests de tératogénèse n'ont pas été réalisés puisque non obligatoires à l'époque. C'est pourquoi l'effet tératogène (induction de malformations de l'embryon lors de son développement in-utero lors de prise de certaines substances par la femme enceinte) de ces somnifères pris notamment par de nombreuses femmes enceintes n'a pas été découvert lors des phases précliniques et cliniques de développement du médicament. C'est ainsi que sont venus au monde des enfants souffrant de malformations. Depuis ce scandale, les tests de tératogénèse sont devenus obligatoires dans la conception du dossier d'AMM [6].
- En 2004 éclate un nouveau scandale, celui du **Vioxx**. Ce médicament a fait plus de 160 000 victimes dans le monde. Commercialisé comme anti-inflammatoire « magique » puisqu'ayant une meilleure tolérance gastrique que les autres anti-inflammatoires commercialisés, il a provoqué de nombreuses crises cardiaques, infarctus et attaques cérébrales. Des tests prouvant sa toxicité avait été menés mais un manque de rigueur et d'impartialité de la part des autorités sanitaires a permis la commercialisation de ce produit [7].

- Au-delà des médicaments, les dispositifs médicaux sont aussi concernés par les scandales. Dans les années 2000 apparaît celui des **prothèses mammaires** de la société PIP ayant fait plus de 20 000 victimes. Les prothèses ont été conçues avec un gel frauduleux sans tenir compte des règles sanitaires et de contrôle qualité et en trompant les organismes de contrôle et de certifications [8].

1.2.2 La réglementation est un besoin et une nécessité pour assurer la sécurité des médicaments produits

L'industrie pharmaceutique a besoin de réglementations et de contrôles stricts afin d'éviter les risques de santé publique et garantir le maintien de la confiance des consommateurs (figure 2).

L'Agence Nationale du Médicament et des Produits de Santé (**ANSM**, [9]) est une agence d'expertise, autorité de tutelle créée en 2011, contribuant à mettre au point des réglementations françaises ou à contrôler l'application des exigences légales. L'ANSM « réglemente, élabore et inspecte », par exemple, elle est l'auteur de la pharmacopée française et elle élabore et contrôle la conformité des laboratoires aux bonnes pratiques de laboratoire ou de fabrication entre autres [10].

Le Comité Français d'Accréditation (**COFRAC**, [11]) accrédite selon des normes « opposables » (ayant un lien avec une réglementation) telles que **l'ISO 15189** « Laboratoires de biologie médicale - Exigences concernant la qualité et la compétence » [12] ou **l'ISO 17025** « Exigences générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnages et d'essais » [13].

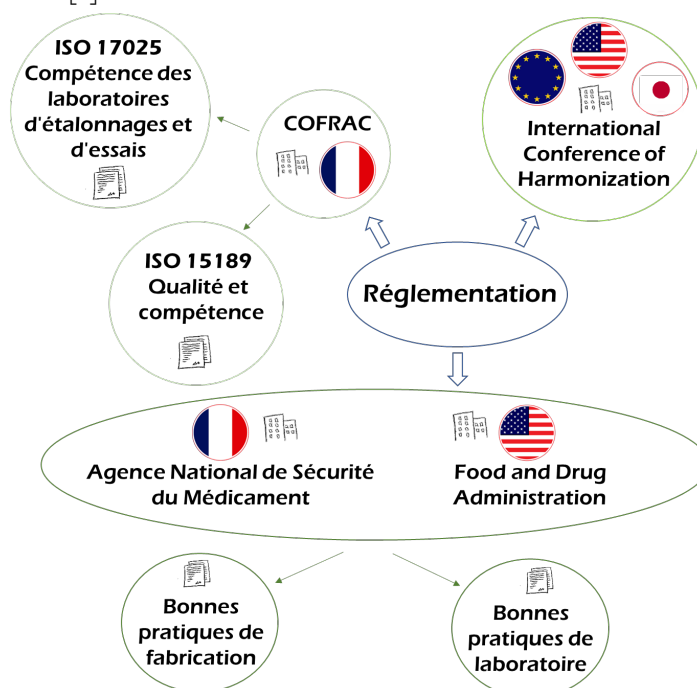


Figure 2 : Les réglementations en vigueur pour la production de médicaments dans l'industrie pharmaceutique [source : auteurs]

Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) de **l'OCDE** [14] et de fabrication de médicaments à usage humain (BPF) décrites par l'ANSM [15] et la Food and Drug Administration (**FDA**, USA, [16]) sont des réglementations obligatoires pour la commercialisation d'un médicament.

Les conformités aux **BPL** et **BPF** et leurs contrôles réguliers permettent d'assurer la qualité et la performance du laboratoire. L'International Conference of Harmonisation (ICH, [17]) édicte des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain. L'ICH est composée des entités de réglementation de l'Union Européenne, des USA et du Japon telles que l'Organisation Mondiale pour la Santé (OMS, [18]), la FDA..., et se réunit 2 fois par an pour discuter des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments. Le rôle de l'ICH est de parvenir à une harmonisation mondiale en matière de santé pour assurer la sécurité, l'efficacité et la haute qualité des médicaments produits mais également de contribuer au développement et à l'enregistrement des médicaments de la manière la plus efficace possible [19].

2 VALI-MEDIC' : ENJEUX ET OBJECTIFS

« **Vali-Médic'** » est une approche proposée afin de réaliser une **Validation de Méthode Analytique** (VMA) de façon simple, complète et performante.

La validation de méthode analytique (VMA) consiste en une analyse statistique de la méthode permettant de garantir des résultats fiables afin de vérifier qu'elle possède les performances requises pour l'usage auquel elle est destinée.

La **VMA** est réalisée après les étapes de Recherche & Développement et de mise au point analytique du principe actif d'un médicament.

Les VMA sont **obligatoires** pour les procédures d'analyses utilisées pour le contrôle des matières premières, la formulation galénique, le contrôle en cours

de fabrication, le contrôle des produits intermédiaires et finis et les essais de stabilité de tous les produits pharmaceutiques.

L'enjeu principal d'un laboratoire pharmaceutique est de garantir ses résultats et donc des médicaments produits. En effet, lors de l'application d'une méthode analytique, de **nombreux biais** peuvent apparaître tant au niveau du matériel, du milieu, du mode opératoire, de la matière ou encore de la main d'œuvre (figure 3). Il est essentiel de **maîtriser** tous ces aspects pour anticiper les risques possibles dans l'obtention de résultats fiables et valides pour les médicaments produits.

3 LES GRANDES ETAPES DE VALI-MEDIC'

Les méthodes analytiques sont utilisées dans plusieurs cas : pour les études de développement clinique afin de caractériser et valider les processus de fabrication ou le produit mais également lors des tests de routine tels que ceux sur les matières premières, la libération des différents lots de production ou encore sur la stabilité des médicaments.

Suite à la mise au point d'une méthode analytique, a lieu l'étape de **pré-validation** où de nombreux points essentiels à la validation vont être testés et établis.

Cette étape est suivie par une étape de **qualification** de la méthode.

Pour finir, la **validation** de la méthode va être clôturée avec la réalisation de tests permettant d'écrire et de compléter un **rapport de validation**, obligatoire dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) (figure 4).

Tous ces tests doivent être réalisés par des techniciens et ingénieurs **qualifiés et habilités** sur la méthode, qui possèdent des connaissances théoriques et pratiques sur le médicament, les appareils utilisés et sur la méthode en elle-même. La méthode est réalisée sur des appareils fonctionnels, adaptés et qualifiés pour la méthode.



Figure 3 : La VMA vise à garantir les résultats et la production des médicaments par un laboratoire [source : auteurs]

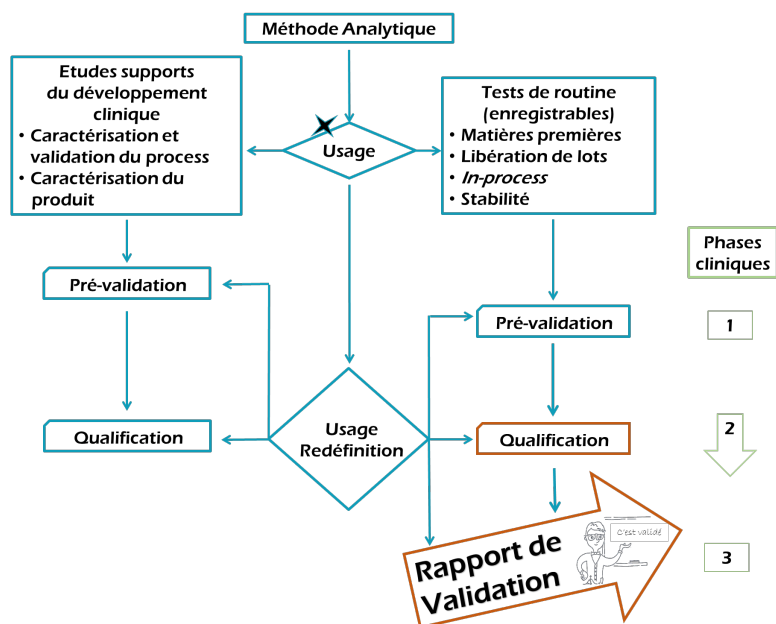


Figure 4 : Les grandes étapes de "Vali-Médic" [source : auteurs]

Contenus du rapport de validation [19] :

Toute méthode doit être validée par de nombreux tests obligatoires (figure 5) :

- Tests de **spécificité** pour assurer de manière univoque que la méthode est spécifique du produit avec ou sans impuretés (autre composants).
- Tests de **linéarité** qui étudient la proportionnalité entre les concentrations mesurées et calculées grâce à l'étalonnage de la méthode et les concentrations théoriques. Cette étude permet d'évaluer biais de justesse de la méthode.
- Tests de **fiabilité** et **d'exactitude** de la méthode permettant d'étudier la différence entre la valeur mesurée et la valeur de référence acceptée (ISO 5725 : Exactitude et fidélité d'une méthode de mesure [20]). L'exactitude correspond à l'écart entre le résultat du test et la valeur de référence alors que la justesse correspond à l'écart entre la valeur moyenne obtenue à partir d'une grande série d'essais et la valeur de référence.
- Des tests permettant de déterminer le **domaine d'analyse**, c'est-à-dire détermination de l'écart d'utilisation de la méthode. Il est important de définir les limites hautes et basses de la méthode présentant une fidélité, une exactitude et une linéarité satisfaisante.
- Tests de **précision** via des analyses de répétabilité, pour montrer que le résultat trouvé est le même d'un test à l'autre et de reproductibilité de la méthode pour certifier que quel que soit l'opérateur ou le jour d'analyse le résultat reste le même.

- Tests de **sensibilité** afin de déterminer les limites de détections et de dosage de la méthode. En effet, il est nécessaire de mettre des limites de validité du test. La limite de détection correspond à la plus petite quantité d'analyte pouvant être mesurée mais pas nécessairement quantifiée comme une donnée exacte.
- Tests de **robustesse** où des variations dans la méthode sont induites sur des paramètres critiques afin d'assurer la fiabilité et la validité de la méthode même lors de variations négligeables lors de l'expérimentation. Ces tests fournissent une indication sur la fiabilité de la méthode dans des conditions normales d'utilisation.
- Tests permettant de **certifier la compétence** du système c'est-à-dire vérifier que l'équipement, les dispositifs électroniques, les opérations, etc. sont un ensemble cohérent et fonctionnel approprié à la méthode.

La validation d'une méthode analytique (VMA) complète peut prendre entre **6 mois en 2 ans**.

Cet écart s'explique par la différence de complexité des diverses méthodes à développer et à valider mais aussi par le fait que de nombreuses méthodes sont décrites dans la Pharmacopée [10] permettant de gagner du temps sur le développement de certaines méthodes et sur l'analyse des critères critiques.

Selon les textes réglementaires : « Lorsque les données présentées [...] ont été obtenues par des méthodes de la pharmacopée, elles peuvent s'appuyer sur des données de validation beaucoup plus sommaires, car il est admis que les méthodes de la pharmacopée ont déjà été correctement validées » [18].

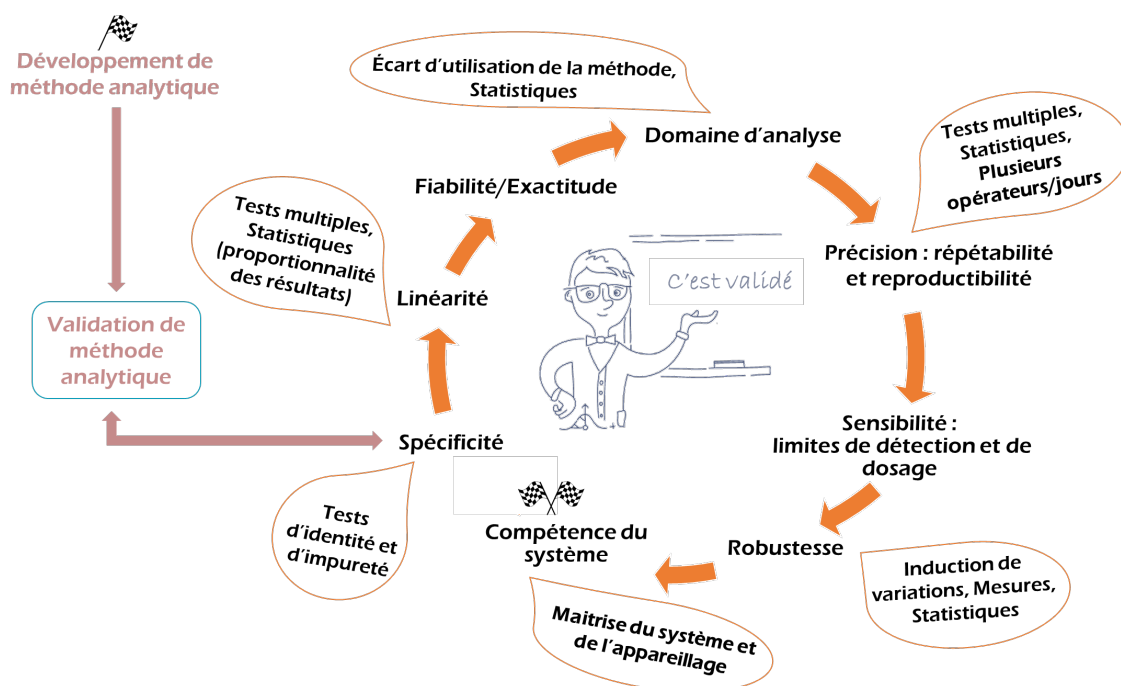


Figure 5 : Les points clés pour la rédaction d'un rapport de validation [source : auteurs]

4 LE GUIDE DE BONNES PRATIQUES VALI-MÉDIC'

« Vali-Médic' » est une méthode proposée aux laboratoires pour **aller plus vite et plus loin** de manière efficace et performante.

Le **guide des bonnes pratiques Vali-Medic'** est un document de vulgarisation pour une compréhension rapide du processus de Validation de Méthodes Analytiques (VMA).

Ce guide, dédié l'usage des ingénieurs « VMA » est présenté en 3 parties :

- Chapitre 1 : Vali-Médic', c'est quoi ?
- Chapitre 2 : Détail des points clés de Vali-Médic'
- Chapitre 3 : Conseils et aide à la rédaction d'un rapport de validation

Ce guide, **destiné aux ingénieurs et techniciens** en validation de méthode analytiques, mais aussi à toute personne intéressée par la validation de méthode, a été conçu pour permettre d'appréhender plus facilement des grands principes de la validation de méthodes analytiques (VMA).

Il peut être utilisé comme support lors de la rédaction du « rapport de validation » mais également lors de formations aux VMA dans les entreprises pharmaceutiques.

Il est essentiel que tous les employés comprennent l'importance des VMA pour la pérennité du laboratoire, mais aussi **pour la sécurité des patients utilisant ces médicaments.**

Le guide « Vali-Médic' » est mis gracieusement à disposition et **téléchargeable librement** sur internet [21].

Conclusion

La « Validation des Méthodes Analytiques (VMA) » et le « **Rapport de validation** » ne sont qu'une partie des dossiers obligatoires à constituer pour obtenir l'Autorisation de Mise sur le Marché (**AMM**).

« **Vali-Médic'** » est une méthode proposée aux ingénieurs et techniciens « VMA » afin d'appréhender facilement les grands principes opérationnels à mettre en œuvre pour ensuite les appliquer de façon performante et permanente.

Quelle que soit la méthode analytique développée, « Vali-Médic' » peut aider à **maitriser et anticiper les risques** possibles dans l'obtention de résultats fiables et valides pour les médicaments produits.

Soumettre un médicament à la commercialisation nécessite, de la part du laboratoire pharmaceutique fabricant, de nombreux tests ou contrôles ainsi que le **respect** rigoureux et absolu des **réglementations** en vigueur, afin de garantir la sécurité des patients.

« Vali-Medic ' » se positionne comme une aide appréciable pour obtenir et maintenir la **confiance** entre **laboratoires, prescripteurs et consommateurs** de médicaments.

Références bibliographiques

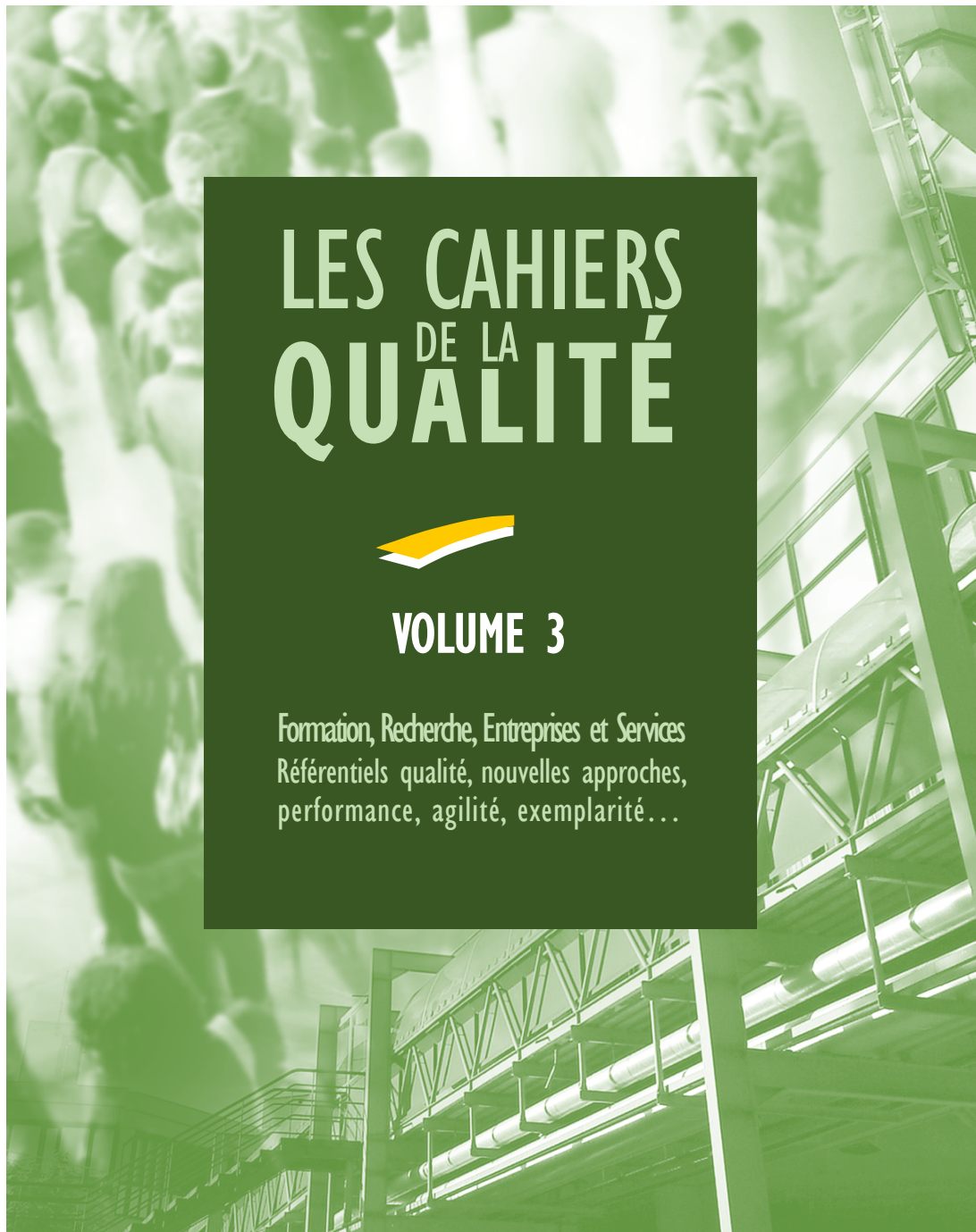
- [1] A. Bohineust, « La France, nouvel eldorado des start-up biotech », *Le Figaro, Paris*, www.lefigaro.fr, 09-déc-2016.
- [2] Jeong Hea et al, « Randomized dose-finding clinical trial of oncolytic immunotherapeutic vaccinia JX-594 in liver cancer », *Nature Medicine*, vol. 19, n° 3, mars 2013.
- [3] R. Berger, « La production pharmaceutique en France », Leem Éditions, Paris, France, www.leem.org, 04-oct-2012.
- [4] P. Errard, « Bilan économique des Entreprises du Médicament - édition 2016 ». Ed. LEEM - Les entreprises du médicament, Paris, www.leem.org, 01-sept-2016.
- [5] L. D. Edwards, A. W. Fox, et P. D. Stonier, *Principles and Practice of Pharmaceutical Medicine, 3rd Edition*. Ed Wiley-Blackwell, USA, <http://eu.wiley.com>, 2010.
- [6] J.-J. Lefrère et P. Berche, « Les bébés du thalidomide », *La Presse Médicale*, vol. 40, n° 3, p. 301-308, mars 2011.
- [7] N. Delépine, *La face cachée des médicaments*. Paris: Ed Michalon, www.leslibraires.fr, 2011.
- [8] K. Bellifa, « Prothèses mammaires PIP : le certificateur TÜV doit indemniser les victimes sans délai », <http://france3-regions.francetvinfo.fr>, 12-mai-2017.
- [9] « ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». [En ligne]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/>. [Consulté le: 06-juin-2017].
- [10] « Pharmacopée française - 11ème édition ». Ed ANSM, Paris, <http://ansm.sante.fr>, 2017.
- [11] « Cofrac - Comité français d'accréditation ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cofrac.fr/>. [Consulté le: 06-juin-2017].
- [12] « NF EN ISO 15189 - Laboratoires de biologie médicale - Exigences concernant la qualité et la compétence ». Editions Afnor, Paris, www.afnor.org, 01-déc-2012.
- [13] « NF EN ISO/CEI 17025 - Exigences générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnages et d'essais ». Editions Afnor, Paris, www.afnor.org, 01-sept-2005.
- [14] « Bonnes pratiques de laboratoire (BPL) et vérification du respect de ces pratiques - ». Ed OCDE, Paris, www.oecd.org, 1997.
- [15] « Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain ». Ed ANSM, Paris, <http://ansm.sante.fr>, 06-janv-2017.
- [16] « U.S. Food & Drug Administration ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fda.gov>. [Consulté le: 06-juin-2017].
- [17] « International Council for Harmonisation (ICH) of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ich.org>. [Consulté le: 15-juin-2017].
- [18] « Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques, Recueil des directives et autres documents ». Ed OMS, Genève, www.who.int, 1998.
- [19] « Validation des méthodes d'analyse: Texte et méthodologie ». Ed Santé Canada, Toronto, www.canada.ca, 05-juin-2015.
- [20] « NF ISO 5725-1 - Application de la statistique - Exactitude (justesse et fidélité) des résultats et méthodes de mesure - Partie 1 : principes généraux et définitions. (Tirage 2 (2000-06-01)) ». Editions Afnor, Paris, www.afnor.org, 01-déc-1994.
- [21] M. Ferderin, « « Vali-Médic' » : une aide à la démarche de validation de méthodes analytiques », Université de Technologie de Compiègne, Master Qualité et Performance dans les Organisations (QPO), Mémoire d'Intelligence Méthodologique du stage professionnel de fin d'études, www.utc.fr/master-qualite, puis « Travaux » « Qualité-Management » réf n° 391, juin 2017.

Bonus

Téléchargeables gratuitement sur le site UTC :

- www.utc.fr/master-qualite puis « Travaux » « Qualité-Management », réf n°391.
- [Mémoire](#)
- [Poster](#)
- [Guide Vali-Médic'](#)

Cet article est publié dans :



Commande sur :

<https://www.amazon.fr/Cahiers-Qualit%C3%A9-Entreprises-R%C3%A9f%C3%A9rentiels-performance/dp/1973283026>

© Université de Technologie de Compiègne, Editeur Indépendant
Les Cahiers de la Qualité – Volume 3

ISBN-10 : 1973283026 - ISBN-13 : 978-1973283027- ASIN : 1973283026 - Dépôt légal : 7 janvier 2018
UTC - rue du docteur Schweitzer - CS 60319 - 60203 COMPIEGNE Cedex – France – www.utc.fr