

« VALI- MEDIC' » : UNE AIDE A LA DÉMARCHE DE VALIDATION DES METHODES ANALYTIQUES

Marlène FERDERIN

Mémoire d'intelligence méthodologique
M2 Qualité et Performance dans les
Organisations
Université de Technologie de Compiègne
22 Juin 2017

Table des matières

Introduction.....	1
I. Le marché de l'industrie pharmaceutiques	1
1.1. Les laboratoires pharmaceutiques	1
1.2. Le rôle de la validation de méthodes analytiques dans la conception d'un médicament	3
1.3. Les réglementations en vigueur concernant la VMA.....	7
1.4. Problématique	9
II. « Vali-Médic' ».....	9
2.1. Qu'est-ce que « Vali-Medic' »?	9
2.2. Le PTDCA, une démarche organisationnelle et opérationnelle des VMA	9
2.3. Les points clés de « Vali-Médic' »	10
2.4. Processus de validation de méthodes analytiques proposé	11
III. Résultats	16
Conclusion	17
Références bibliographiques.....	18

Liste des abréviations et sigles

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence national de sécurité du médicament

BPF : Bonnes pratiques de fabrication

BPL : Bonnes pratiques de laboratoire

CMO : Contract Manufacturing Organization

CRO : Contract Research Organization

FDA : Food and Drug Administration

ICH : International Conference of Harmonization

R&D : Recherche et développement

VMA : Validation des méthodes analytiques

Listes des figures

Figure 1: L'industrie pharmaceutique en chiffres	2
Figure 2 : Les principales Big Pharma mondiales en 2015	3
Figure 3: Génèse d'un médicament	5
Figure 4 : Pourquoi la validation des méthodes analytiques permet de garantir ses résultats	6
Figure 5: Validation en fonction de la méthode analytique et de la phase clinique]	7
Figure 6: La réglementation en vigueur concernant la validation des méthodes analytiques..	8
Figure 7: Cycle PDTCA.....	10
Figure 8 : « Vali-Médic' » : les points clés	11
Figure 9: Processus de validation des méthodes analytiques	12
Figure 10 : Degré de validation en fonction du stade de développement d'un médicament	14
Figure 11: Paramètres de la validation pour les différents types de méthodes analytiques ..	14

Introduction

L'industrie pharmaceutique appartient au secteur économique regroupant les activités de recherche et développement (R&D), de fabrication et de commercialisation des médicaments à usage humain ou vétérinaire. C'est l'un des plus importants au niveau mondial. Se retrouvent dans l'industrie pharmaceutique : les laboratoires pharmaceutiques (Big Pharma) et les laboratoires de biotechnologie qui sont en perpétuelles innovation via le développement de nouvelles techniques, technologies et médicaments.

La conception d'un médicament est un processus long (15 ans en moyenne) et complexe. En effet, avant d'arriver à sa forme définitive, le médicament passe par plusieurs phases de R&D et de production. Afin que le médicament puisse être commercialisé, un dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) doit être réalisé. Pour cela une réglementation stricte a été mise en place afin de garantir l'efficacité et la sécurité du médicament sur l'Homme ou l'animal. C'est à cette étape qu'intervient la validation des méthodes analytiques. En effet, il est essentiel que chaque test et expérimentation réalisés sur la molécule médicament soient 100% fiables.

I. Le marché de l'industrie pharmaceutiques

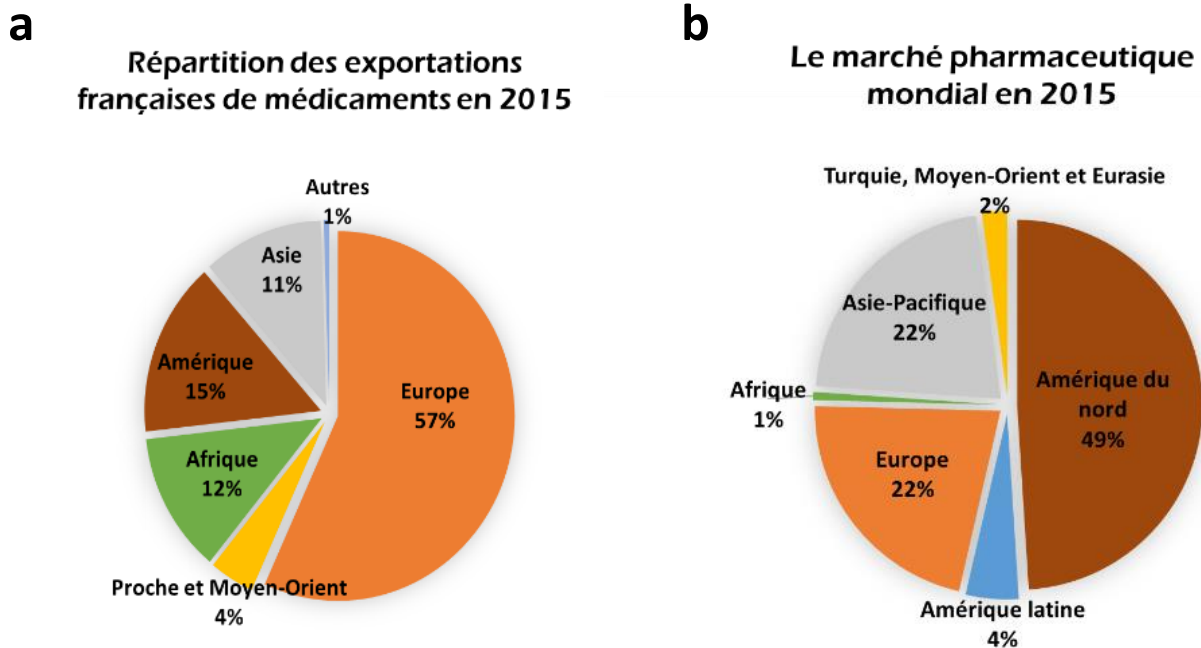
1.1. Les laboratoires pharmaceutiques

Selon une étude menée par la Leem en 2015 [1], la France a investi en 2013 plus de 4.000 M€ en recherche et développement, c'est-à-dire un investissement d'environ 10% du chiffre d'affaires d'un laboratoire. En 2014, en moyenne un Français achetait pour 516€ de médicaments par an. Par ailleurs, l'exportation et l'importation de médicaments en France joue un rôle important dans l'économie de l'industrie pharmaceutique puisqu'environ 7 500 M€ d'excédent commerciaux sont dégagés par les médicaments. En effet, la France exporte essentiellement vers l'Europe mais aussi en Amérique et en Afrique (Figure 1.a).

Dans le marché mondial de l'industrie, la France possède une part de 3.5% et se retrouve 5ème du classement après les Etats-Unis, la Chine, le Japon et l'Allemagne. En 2015, L'Europe et l'Asie possèdent des parts de marché équivalentes se plaçant juste après l'Amérique du nord qui domine le marché de l'industrie pharmaceutique (Figure1.b) [2].

Figure 1: L'industrie pharmaceutique en chiffres

[source : auteur]



Il existe différentes catégories de laboratoire pharmaceutiques :

- **Les Big Pharma** c'est-à-dire les leaders du marché pharmaceutique mondial. Ils réalisent en général la plupart du travail dans la conception d'un médicament (R&D, Production et Commercialisation) (Figure 2).
- **Les laboratoires de biotechnologie**, qui généralement ne réalisent qu'une partie du travail d'élaboration d'un médicament (R&D essentiellement) et ont parfois recours à des prestataires de services afin de réaliser des tests spécifiques qu'ils ne peuvent faire eux-mêmes.
- **Les start-ups de biotechnologie**, en pleine expansion sur le marché pharmaceutique arrivent avec des idées nouvelles et des technologies innovantes.
- **Les laboratoires de service** (prestataires) vendent leurs services aux autres industries qu'ils soient Big Pharma ou start-ups. Il existe 2 types de prestataires : les CRO (Contract Research Organization) et CMO (Contract Manufacturing Organization). Les

CRO permettent aux entreprises de sous-traiter des tests de R&D qu'ils ne peuvent réaliser alors que les CMO permettent de sous-traiter la production du médicament mais également quelques parties de R&D notamment lors des tests en phase clinique.

- **Les laboratoires d'analyses médicales ou laboratoires de biologie médicale**, réalisent des analyses de différents fluides biologiques (humains ou animales) pour le diagnostic de possibles maladies.

Figure 2 : Les principales Big Pharma mondiales en 2015

[source : [2]]

		Chiffre d'affaires PFHT (en Md\$)	Part de marché
1	NOVARTIS (Suisse)	47	5,1 %
2	PFIZER (États-Unis)	46	5,0 %
3	SANOFI (France)	39	4,3 %
4	GILEAD SCIENCES (États-Unis)	39	4,3 %
5	JOHNSON & JOHNSON (États-Unis)	37	4,1 %
6	MERCK & CO (États-Unis)	36	3,9 %
7	ROCHE (Suisse)	35	3,8 %
8	ASTRAZENECA (Royaume-Uni)	31	3,4 %
9	GLAXOSMITHKLINE (Royaume-Uni)	29	3,2 %
10	TEVA (Israël)	26	2,8 %

1.2. Le rôle de la validation de méthodes analytiques dans la conception d'un médicament

1.2.1. *Les phases de développement d'un médicament*

Le processus de fabrication et de commercialisation d'un médicament est un procédé long et coûteux à mettre en place. En effet, il faut compter entre 15 et 20 ans de R&D avant de commercialiser le médicament.

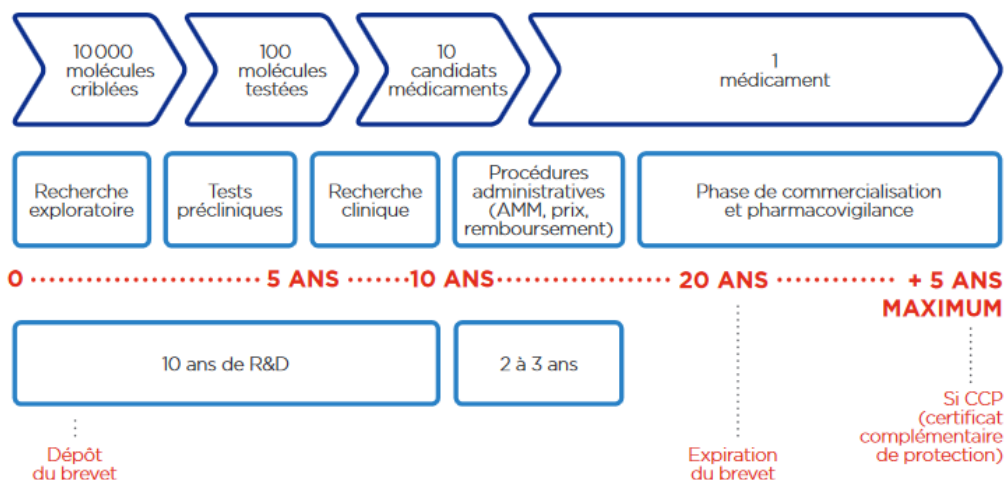
Les principales étapes pour la réalisation d'un médicament sont (Figure 3) :

- **La recherche exploratoire**, où des milliers de molécules jouant potentiellement un rôle dans la pathologie ciblés sont testées. Un criblage à haut débit est réalisé afin de diminuer le nombre de candidat médicament.

- **Les tests précliniques** ou non cliniques, consistent à réaliser des tests cellulaires et des tests sur animaux.
- **Les essais cliniques**, se caractérisent en 4 phases [3]:
 - *Phase I* : La première administration de la molécule à l'homme (volontaire sain) afin de réaliser une évaluation préliminaire du médicament à la dose déterminée en phase préclinique et de vérifier sa tolérance par l'Homme. Seul un petit nombre de volontaire sont testés (10 à 40).
 - *Phase II* : Cette étape permet de confirmer l'efficacité et la tolérance du médicament sur l'homme et à déterminer la posologie optimale pour les malades. Lors de cette phase des études de pharmacocinétiques humaines et d'interactions médicamenteuses peuvent être réalisées. Quelques centaines de malades sont testés.
 - *Phase III* : Ces tests sont réalisés sur des milliers de patients afin de représenter une population variée de la maladie ciblée. Ces tests réalisés en double aveugle (le médecin et le patient ne savent pas quelle molécule est prescrite) permet de comparer le nouveau médicament avec un standard et un placebo afin de déterminer son efficacité. Ainsi, l'intérêt thérapeutique de la molécule médicament peut être démontré et le rapport bénéfices/risque évalué. A cette étape le médicament est sous sa forme définitive et un nombre important de contrôle de sécurité, de validation, etc. ont été réalisés. A la suite de cette étape (Phase III) le dossier d'AMM peut être rédigé et soumis à l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament).
 - *Phase IV* : Cette phase appelée pharmacovigilance est réalisée après la commercialisation du médicament sur un nombre très important de patients. Cette étape permet de connaître les effets à plus long terme du médicament et de connaître ses effets à grande échelle.

Figure 3: Génèse d'un médicament

[source : [2]]



1.2.2. La validation de méthodes analytiques (VMA)

Avant sa commercialisation un médicament passe par différentes phases cruciales où de nombreux tests sont réalisés. Il est essentiel que les résultats de ces tests soient fiables et que toutes les opérations réalisées soient tracées que ce soit lors de la R&D ou lors de la production du médicament. En effet, s'il y a eu un changement, il est important que celui-ci soit consigné. Lors des tests analytiques, des incertitudes dans la mesure peuvent facilement être induites. Par exemple, il est possible qu'il y ait eu des erreurs de manipulation ou encore des perturbations du signal (Figure 4). C'est pourquoi il est primordial de tracer et d'avoir recours à la validation des méthodes analytiques afin de paramétrer tous les facteurs potentiellement perturbateurs du signal et de réaliser de la même manière toutes les expérimentations.

Le but de la validation est de démontrer que la méthode d'analyse est adaptée à l'usage auquel elle est destinée. Il est obligatoire d'utiliser des standards et des contrôles bien caractérisés (avec une pureté connue) lors de toutes les étapes de validation. Elle est réalisée après les étapes de R&D et de mise au point du principe actif. Elle s'applique pour les procédures d'analyses des matières premières, la formulation galénique du médicament, tous les produits de production (intermédiaires et finaux) et les essais de stabilité.

Figure 4 : Pourquoi la validation des méthodes analytiques permet de garantir ses résultats

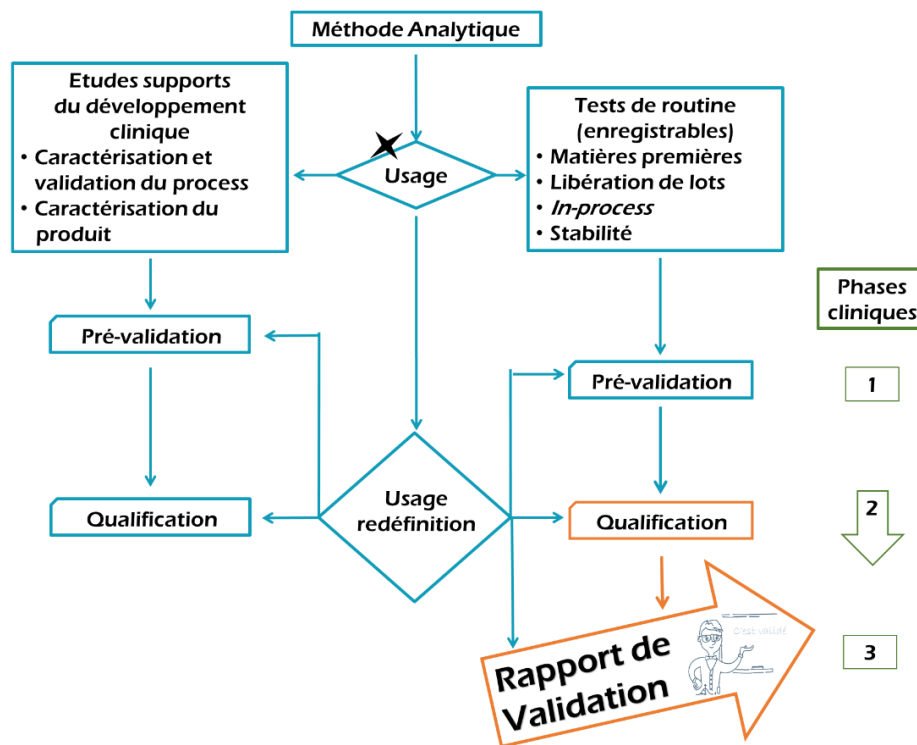
[source : auteur]



Valider des méthodes analytiques lors de la validation pharmacologique et pharmaceutique d'une molécule ou d'un médicament est obligatoire pour un laboratoire. Par exemple, l'activité des CRO et CMO est en partie basée sur la vente des services qu'ils proposent c'est-à-dire des services respectant les réglementations en vigueur. Si ces laboratoires n'appliquaient ni BPL ni BPF, ils n'auraient aucun client. Puisque, la validation des méthodes analytiques est obligatoire lors de la conception d'un médicament, l'enjeu majeur de la mise en place de la VMA est la pérennité du laboratoire. Mettre en place une démarche de VMA peut sembler contraignante, mais cette démarche doit être adaptée au fonctionnement du laboratoire et à ses objectifs. La VMA est un processus progressif passant par plusieurs étapes dès le développement de la méthode. Un fois développée la méthode subit une étape de pré-validation puis que qualification. Ensuite, la validation est réalisée suivi par la rédaction d'un rapport de validation conformément aux réglementations en vigueur (Figure 5).

Figure 5: Validation en fonction de la méthode analytique et de la phase clinique

[source : auteur]



1.3. Les réglementations en vigueur concernant la VMA

Afin d’assurer la fiabilité des résultats des analyses réalisées, certains organismes ont mis en place une réglementation stricte. En effet, afin de pouvoir commercialiser les médicaments sur le marché Français ou mondial, les entreprises doivent soumettre un dossier d’AMM à l’ANSM (France) où tous ces renseignements sont précisés. De plus, l’ANSM [4], agence d’expertise contribuant à élaborer les réglementations pharmaceutiques françaises et à contrôler leur application dans les laboratoires accrédités, demande pour chaque molécule médicament soumise à la commercialisation, que certains tests soient réalisés dans les respects de bonnes pratiques de laboratoire et de fabrication (BPL et BPF). Aux Etats-Unis, la FDA (Food and Drug Administration) [5] a même élaboré un texte de loi obligatoire, les cGMP (current Good Manufacturing Practices), que chaque organisme de production voulant travailler aux ou avec les USA doit respecter, ce texte de loi est très proche des BPF que l’on retrouve en France. Pour la pérennité des laboratoires il est primordial de réaliser les tests et la production d’un médicament conformément aux BPL et BPF.

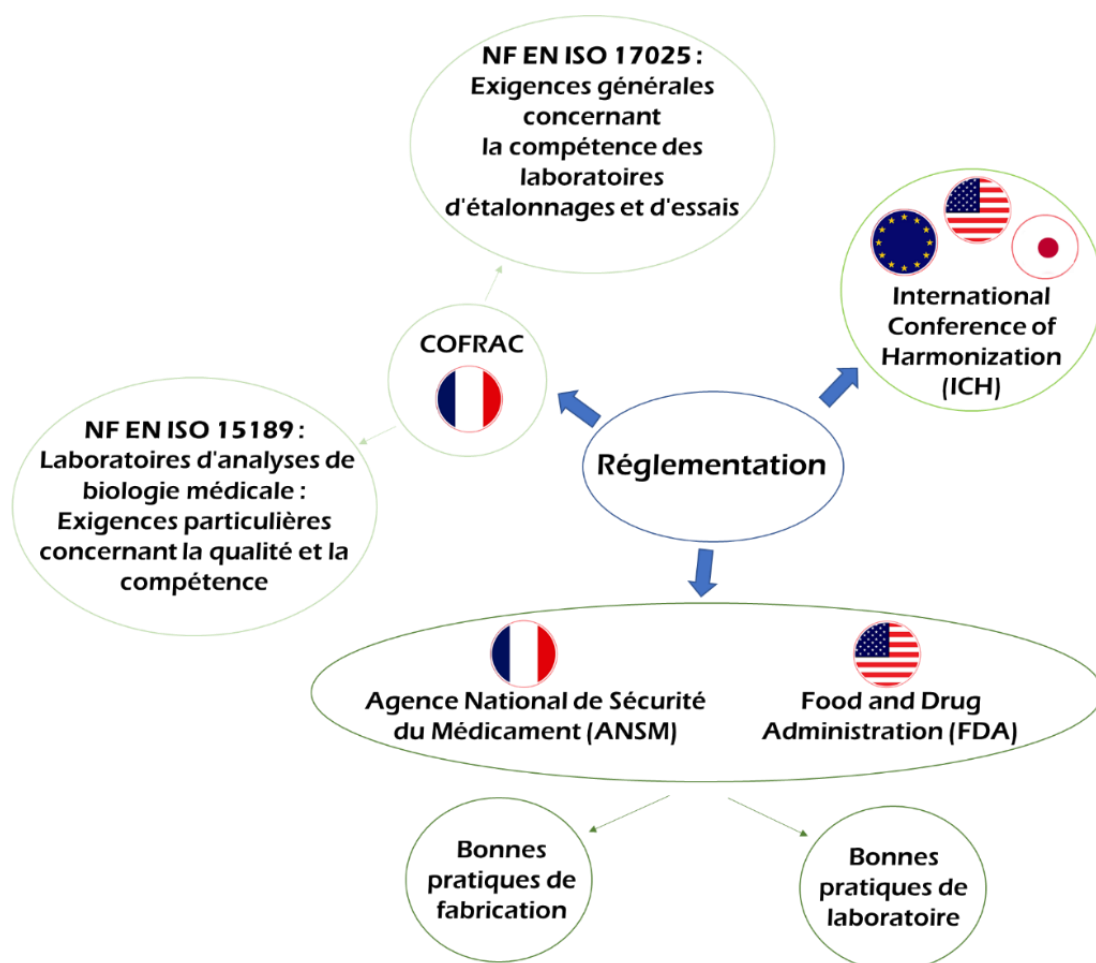
Par ailleurs, l’ICH (International Conference of Harmonization), un comité d’expert regroupant les autorités de réglementation ainsi que les leaders mondiaux de l’industrie

pharmaceutique, c'est-à-dire les Etats-Unis, l'Europe et le Japon a mis en place un guide (Validation et procédure analytique : texte et méthodologie) [6]. Le respect de ce guide est primordial pour la commercialisation du médicament. L'ICH a pour but d'harmoniser mondialement les affaires de santé afin d'assurer la sécurité, l'efficacité et la qualité des médicaments produits.

De plus, la pharmacopée (européenne, américaine, japonaise, française, etc.), un ouvrage réglementaire définissant les critères de pureté des matières premières ou des préparations médicamenteuses mais aussi les méthodes d'analyses à mettre en place assurant ainsi le contrôle des médicaments produits. La description de ces méthodes sert d'aide pour la mise en place du plan de validation de la VMA [7].

Figure 6: La réglementation en vigueur concernant la validation des méthodes analytiques

[source : auteur]



1.4. Problématique

La VMA est donc un point clé dans le développement et la pérennité d'un laboratoire. C'est grâce à celle-ci et aux règlementations respectées par le laboratoire que celui-ci a la possibilité de séduire de nouveaux clients tout en fidélisant les anciens. En effet, afin de commercialiser un médicament il est obligatoire que les VMA soient respectées à chaque phase du développement du médicament. Il est donc possible de se demander « Comment mettre en place une démarche de VMA efficace et simple au sein d'un laboratoire ? ».

II. « Vali-Médic' »

2.1. Qu'est-ce que « Vali-Medic' » ?

« Vali-Médic' » est un projet simple à mettre en place par les ingénieurs et les techniciens « VMA » et adapté à toutes les entreprises. « Vali-Médic' » est un guide visant à aider les entreprises dans leur organisation, en impliquant le personnel dans le projet et le sensibilisant à l'importance de la validation des méthodes analytiques. « Vali-Médic' » est valable pour toutes les phases de développement d'un médicament et peut donc être une aide lors de la conception d'un plan de validation et de la rédaction des rapports de validation des méthodes.

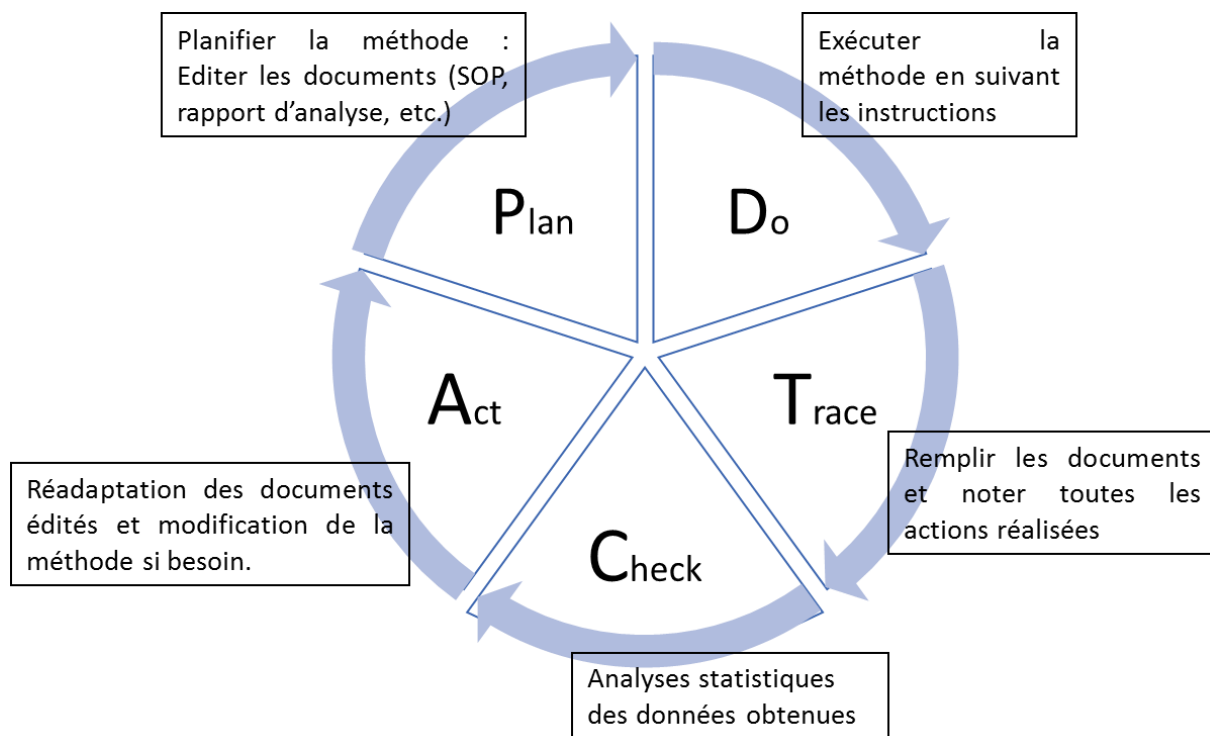
2.2. Le PTDCA, une démarche organisationnelle et opérationnelle des VMA

La démarche PDTCA (Plan, Do, Trace, Check, Act) proposée est basée sur la méthode PDCA (Plan, Do, Check, Act) adaptées à la validation des méthodes analytiques (Figure 7).

L'étape « Plan » consiste à planifier et à prévoir la ou les actions à mettre en place en prenant en comptes les différentes variables se présentant (ressources, responsabilités et autorité, délais à respecter, etc.). « Do » signifie « faire », à cette étape de la méthode, les actions planifiées ultérieurement sont mises en place et réalisées en respectant les instructions données. De plus, grâce à l'étape « Trace » toutes les actions réalisées auront été notées et répertoriées afin d'avoir une parfaite traçabilité et ainsi pouvoir détecter les déviations rapidement lors de la phase « Check ». Lors de cette phase, les résultats obtenus et les actions réalisées et tracées sont vérifiés afin de détecter d'éventuelles erreurs ou déviations par rapport au mode opératoire. Les différents résultats sont comparés et des

analyses statistiques sont réalisées afin de vérifier la concordance et la validité des résultats selon la réglementation en vigueur [8]. Enfin lors de la phase « Act », les actions à mettre en œuvre afin d'adapter/réadapter ce qui a été réalisé précédemment sont réfléchis, notées et réalisées. La boucle PDTCA recommence jusqu'à ce qu'il n'y ait plus aucune modification de la méthode à réaliser. En effet, une fois la méthode validée tout changement dans le protocole doit également subir une étape de validation afin de certifier que ce changement n'induit pas de modification du résultat. Cette méthode propose de réaliser chaque étape de la validation de méthodes analytiques en suivant un ordre en logique afin de respecter et appliquer la réglementation en vigueur.

Figure 7: Cycle PDTCA
[source : auteur]



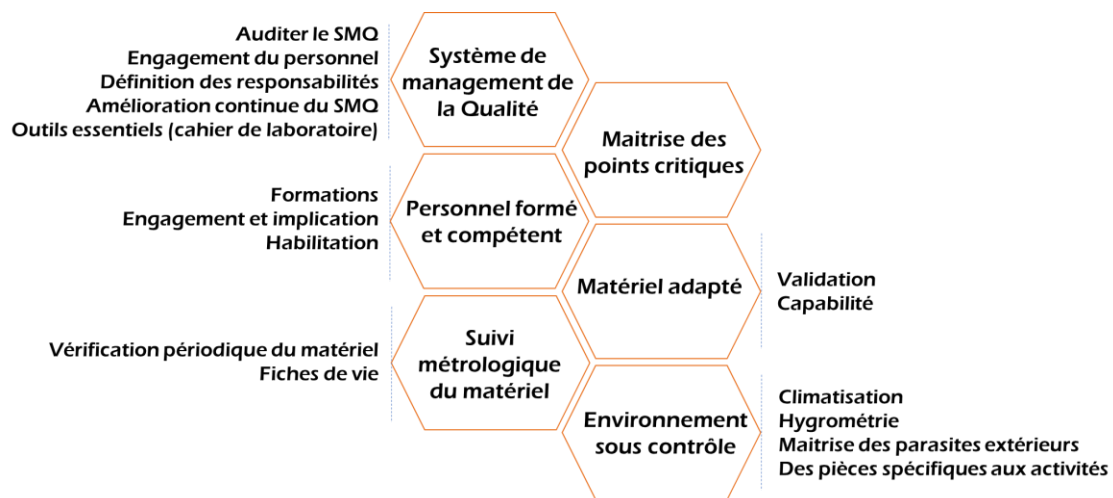
2.3. Les points clés de « Vali-Médic' »

Afin que « Vali-Médic' » soit correctement appliquée et corresponde également à la démarche VMA, des points clés de réussites sont proposés (Figure 8). En effet, pour maximiser ses chances de réussite et être performant, « Vali-Médic' » conseille de mettre en place, un système de management de la Qualité qui va pouvoir garantir les différents processus,

approuver les documents édités et sensibiliser le personnel à l'importance de la démarche. Maitriser les points critiques, c'est-à-dire, les connaître, les définir, les anticiper et savoir les gérer afin de pouvoir garantir l'efficacité de la méthode. Pour une VMA efficace, il est primordial que le personnel soit formé, motivé et compétent pour la mission proposée. Ensuite, afin que les VMA soient réalisées dans de bonnes conditions il est essentiel d'avoir un matériel adapté à la méthode, de réaliser un suivi métrologique de celui-ci afin de garantir son bon état et de travailler dans un environnement contrôlé, c'est-à-dire un environnement maîtrisé et où tous les paramètres sont connus afin que ceux-ci n'influencent pas les résultats des tests.

Figure 8 : « Vali-Médic' » : les points clés

[source : auteur]

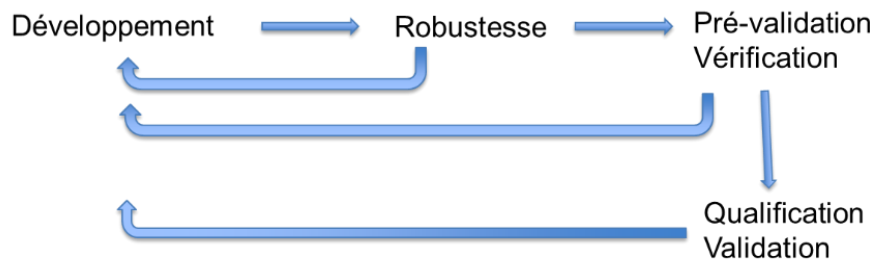


2.4. Processus de validation de méthodes analytiques proposé

Le processus de validation des méthodes analytiques suit le schéma suivant. Il faut d'abord développer la méthode puis tester sa robustesse, c'est-à-dire tester tous les points critiques et les limites de la méthode pour finalement arriver à une phase de pré-validation puis qualification et finalement de validation (Figure 9).

Figure 9: Processus de validation des méthodes analytiques

[source : auteur]



Le développement d'une méthode consiste à :

- Choisir la méthode et l'équipement
- Définir les étapes de préparation des échantillons
- Choisir la gamme analytique
- Vérifier spécificité / sélectivité

Il est important de vérifier la stabilité des solutions afin de :

- Diminuer les sources de variation
- Simplifier le test au maximum

Les tests de robustesse sur une méthodes peuvent être réalisée lors de son développement. Elle permet de mesurer sa capacité à ne pas être affectée par des modifications faibles, délibérées ou encore par des facteurs associés à la méthode. La robustesse donne également une indication sur la fiabilité de la méthode dans les conditions normales d'application. Lors des tests de robustesse, il ne faut pas seulement tester les stabilités des solutions, il faut également analyser les effets de variations délibérées de paramètres clés sur les résultats. Si aucun effet est remarqué, il faut préciser les variations possibles et s'il y a un effet significatif, il faut signaler l'importance du paramètre et le fixer afin d'assurer la robustesse de la méthode d'analyse.

La phase de pré-validation ou de vérification prend également part au développement de la méthode d'analyse. A cette étape, il faut :

- Atteindre un niveau d'exactitude de 100%, avec plusieurs répliquats pour d'estimer la répétabilité

- Confirmer des points de la méthode tels que la spécificité, sélectivité, stabilité des solutions s'ils n'ont pas été confirmés lors de son développement
- Des résultats exacts et répétables

Atteindre le stade de la qualification d'une méthode d'analyse c'est presque atteindre le stade de la VMA. En effet, la principale différence entre ces deux étapes est la détermination des critères d'acceptabilité qui reste optionnelle lors de la qualification mais qui est obligatoire en validation. La VMA a pour but de vérifier que la méthode possède les performances demandées pour l'usage auquel elle est destinée en considérant des limites d'acceptation prédéfinies ainsi que le risque relatif à l'usage futur de la méthode. La VMA est un processus progressif du développement d'un produit. La validation complète n'est requise que lors de la réalisation du dossier d'AMM. Un certain nombre de paramètres sont étudiés en fonction de la nature de la méthode, de l'usage à laquelle elle est destinée et du stade de développement du produit (Figure 10). Il est intéressant de noter que les méthodes décrites dans les Pharmacopées ne sont pas à revalider mais à vérifier dans certains cas. « *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.* » [9].

Les règles d'or de la validation des méthodes d'analyse sont les suivantes :

- Valider toute la méthode
- Valider sur tout l'intervalle de dosage
- Valider sur toutes les matrices/supports

Figure 10 : Degré de validation en fonction du stade de développement d'un médicament
 [source : auteur]

	QbD ¹	Phase 1	Phase 2 et 3	Dossier AMM
Contrôle des matières premières	NA	Pre-validation	Qualification	Validation
Tests libératoires pour les DS² et les DP³	Pre-validation	Pre-validation	Qualification	Validation
Etudes précliniques/ toxicologies	NA	Pre-validation	Qualification	Validation
Etudes de comparabilité/ caractérisation	NA		Qualification	
Immunomonitoring	NA	Pre-validation	Qualification	Validation
Dosage de biomarqueurs	NA		Validation	

¹ QbD : Quality by Design

² DS : Drug Substance (produit non formulé)

³ DP : Drug Product (produit formulé et réparti)

L'ICH a établi un tableau regroupant les différents paramètres à valider selon le types de méthodes analytiques (Figure 11). Ce tableau permet de savoir quels sont les points importants à valider et quels types de tests réaliser pour valider la méthode analytique.

Figure 11: Paramètres de la validation pour les différents types de méthodes analytiques
 [source : [10]]

Type of analytical procedure	Identification	Testing for impurities		ASSAY - dissolution (measurement only) - content/potency
		Quantitation	Limit	
Characteristics				
Accuracy	-	+	-	+
Specificity ⁽¹⁾	+	+	+	+
Linearity	-	+	-	+
Precision				
- Repeatability	-	+	-	+
- Intermediate precision	-	+ ⁽²⁾	-	+ ⁽²⁾
Range	-	+	-	+
Detection limit	-	- ⁽³⁾	+	-
Quantitation limit	-	+	-	-

(1) L'absence de « specificity » d'une méthode analytique peut être compensée par d'autres méthodes analytiques pour compléter le test

(2) Dans le cas où la « reproducibility » a été réalisée, « l'intermediate precision » n'est pas requise

(3) Peut être nécessaire dans certains cas

Afin que la création du dossier de validation et que toutes les étapes citées précédemment ne soient pas trop longues et n'induisent pas une perte de temps, il est intéressant de suivre les étapes listées ci-dessous :

- ✓ Décrire avec précision la méthode, c'est-à-dire donner tous les détails de la méthode (environnement, le but, les opérateurs, etc.) ;
- ✓ Définir les différentes étapes afin de donner plus de clarté à la méthode et de l'organiser plus facilement ;
- ✓ Noter les matières, réactifs, appareillages critiques, etc., il est important de préciser le fournisseur, la référence, le numéro de lot, les dates, etc. de chaque produit ou appareil ;
- ✓ Expliciter les points à valider, c'est-à-dire donner les point critiques et expliquer leur intérêt et leur importance dans la méthode ;
- ✓ Définir une stratégie de validation pour chaque point, chaque point doit-être validé et se reporter à un contrôle ou un étalon. Un trace écrite (manuscrite et/ou informatique) des données est obligatoire ;
- ✓ Définir un intervalle de confiance pour chaque paramètre. En effet, pour prévenir de tout risque de déviation ou autres, il faut que chaque paramètre du test appartienne à un intervalle de confiance afin de réduire au maximum les risques de non validation de la méthode ;
- ✓ Définir une stratégie validant l'ensemble de la manipulation
- ✓ Qualifier le matériel pour la méthode
- ✓ Réaliser les manipulations selon la méthode d'analyse décrite ;
- ✓ Analyser les résultats et réaliser les statistiques (normes ISO 5725) ;
- ✓ Evaluer la robustesse du test, c'est-à-dire montrer la fiabilité du test avec les écarts des paramètres déterminés dans la méthode d'analyse ;
- ✓ Réaliser les manipulations selon la méthode d'analyse décrite ;
- ✓ Analyser les résultats et réaliser les statistiques (normes ISO 5725) ;

- ✓ Écrire le dossier de validation explicitant tous les points précédents et les données statistiques telles que : les résultats de spécificité, linéarité, rang, fiabilité, précision, les limites de détections et les limites de quantification ;
- ✓ Passer le test en routine

III. Résultats

Mettre en place un plan de validation de méthode analytique et l'exécuter peut prendre entre 6 mois à 2 ans selon la méthode. La validation de méthode est essentielle afin d'assurer la sécurité et la fiabilité des médicaments produits. Lors des phases cliniques, un grand panel de patients sont traités avec le médicament, c'est pourquoi il faut que tout soit contrôlé et qualifié afin que les patients puissent être traités en toute sécurité même si le médicament n'est pas encore commercialisé et validé via le dossier d'AMM.

Le guide « Vali-Médic' », téléchargeable gratuitement, est un document de vulgarisation de la validation des méthodes analytiques pour une compréhension simple et rapide. Ce guide est destiné aux ingénieurs et techniciens « VMA » pour permettre aux entreprises d'être performantes tant au niveau fonctionnel qu'opérationnel. Il détaille les étapes de la validation et ses points clés. Il aide également à la rédaction d'un rapport de validation nécessaire au dépôt du dossier d'AMM. « Vali-Médic' » est proposé pour assurer la pérennité des laboratoires pharmaceutiques. A l'aide de « Vali-Médic' » et de sa mise œuvres, les VMA seront réalisées tout en respectant la réglementation en vigueur qu'elle soit française ou internationale. Les entreprises pourront ainsi commencer la production de leur médicament en toute sécurité et garantir aux clients et patients la sécurité des médicaments produits. Les tests validés pourront donc être appliqués en routine. [11]

Conclusion

La réglementation en vigueur dans l'industrie pharmaceutiques est stricte et complexe afin de protéger aux maximum les patients mais aussi les entreprises elles-mêmes. Le contrôle et la validation des méthodes sont essentiels pour la commercialisation d'un médicament. Le guide VMA est donc un outil proposé pour aider les ingénieurs et les techniciens à l'application de ces réglementations. Il pourra également servir aux qualitatifs afin de sensibiliser les équipes à l'importance et à l'intérêt du respect de ces réglementations. En effet, il est essentiel que tout le personnel se sente impliqué et concerné par l'application de ces bonnes pratiques et normes.

Références bibliographiques

- [1] J. Y. Paillé, « Les géants pharmaceutiques absents du Top 10 des labos les plus innovants », *La tribune*, mars-2016.
- [2] P. Errard, « Bilan économique des Entreprises du Médicament - édition 2016 ». Ed. LEEM - Les entreprises du médicament, Paris, www.leem.org, 01-sept-2016.
- [3] CSL Behring France, « Phases d'étude clinique ». CSL Behring France, janv-2014.
- [4] « 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].
- [5] « U.S. Food & Drug Administration ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fda.gov>. [Consulté le: 06-juin-2017].
- [6] ICH Expert Working Group, « Validation of analytical procedures : Text and methodology ». ICH, nov-2005.
- [7] « Pharmacopée française - 11ème édition ». Ed ANSM, Paris, <http://ansm.sante.fr>, 2017.
- [8] « 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].
- [9] « Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques, Recueil des directives et autres documents ». Ed OMS, Genève, www.who.int, 1998.
- [10] « Validation des méthodes d'analyse: Texte et méthodologie ». Ed Santé Canada, Toronto, www.canada.ca, 05-juin-2015.
- [11] 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.

RÉSUMÉ

Le secteur de l'industrie pharmaceutique est un secteur très concurrentiel et en constante expansion. Avec l'émergence des startups et des biotechnologies les clients et patients sont de plus en plus demandeurs de nouveaux traitements. C'est pourquoi, dans les années 80, les autorités pharmaceutiques ont mis en place des réglementations strictes afin d'assurer la sécurité des médicaments dans l'ensemble du processus de développement et de production. La commercialisation d'un médicament nécessite la rédaction de rapports de validation des méthodes analytiques garantissant la qualité et la fiabilité des médicaments produits. L'approche « Vali-Medic' » a pour objectif d'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 clés : Validation des méthodes analytiques, industries pharmaceutiques, production

ABSTRACT

The pharmaceutical industry is a very competitive and growing sector. Following the emergence of start-ups and biotechnology customers and patients are enquiring new and more effective treatments. This is why, 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 writing of validation reports on analytical procedures to guarantee the quality and reliability of medicines produced. 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: Validation of analytical procedures, pharmaceutical industry, production