

ÉMILIE  
POLLER  
senior consultant  
chez Aktehom



**ONGOING PROCESS VERIFICATION** L'Ongoing Process Verification (OPV) [1] ou la Continued Process Verification (CPV) [2] est un système qualité de surveillance de l'état validé du procédé tout au long de son cycle de vie. L'OPV/CPV est construite à partir des éléments de la validation initiale et des études de caractérisation afin de garantir une acquisition pertinente de connaissance sur le produit et le procédé. Elle est complémentaire et contributive pour les systèmes qualité existants (e.g. Change Management, APR/PQR...). À terme, l'OPV/CPV va accélérer le processus de libération des lots en facilitant les investigations.

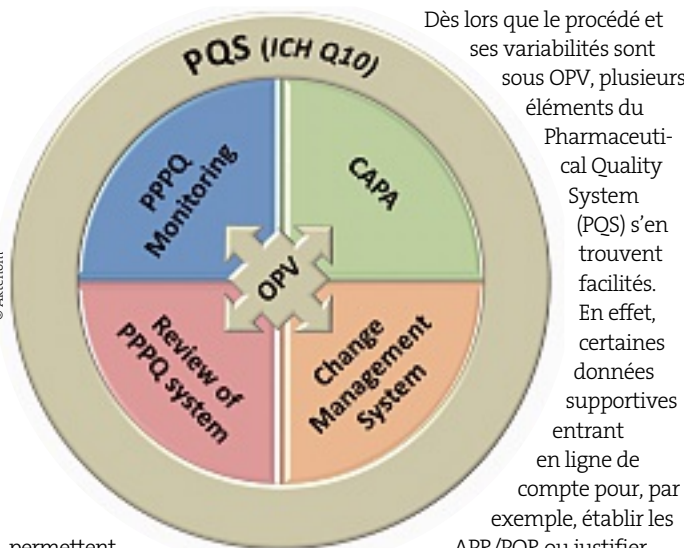
## Catalyseur de l'amélioration continue

Dans le prolongement de l'Initial Process Verification (IPV), l'OPV [3] se doit d'évaluer la maîtrise du procédé sur un nombre de lots plus élevé que celui mis en œuvre en IPV. Le programme d'OPV doit donc considérer les conclusions de l'IPV pour l'établissement des indicateurs à suivre, de la fréquence et de la méthodologie d'analyse des données.

De la même manière qu'une stratégie de validation doit être réfléchie pour rationaliser les essais et permettre de valider le procédé dans son ensemble, le programme d'OPV doit être établi pour mesurer la performance du procédé et ses variabilités.

La stratégie d'OPV doit fixer, à partir de la Control Strategy établie, le choix des éléments à suivre parmi les Critical Process Parameters (à défaut les Critical Equipment Parameters), les Material Attributes, les Critical Quality Attributes. Les informations provenant des événements qualité tels que les OOS/OOT, déviations, réclamations, etc. sont des indicateurs complémentaires qui doivent être intégrés au programme d'OPV au fil de l'apparition d'occurrences relatives à ces événements.

La sélection des indicateurs et la manière de les analyser conditionnent l'acquisition progressive de connaissances. En effet, la pratique historique d'analyse indépendante de chaque paramètre dans des cartes de contrôle est insuffisante. Des analyses statistiques corrélant les indicateurs (bi- ou multi-variées)



permettent d'accroître de manière significative la connaissance et de mettre en place des améliorations basées sur la compréhension. Au fil du monitoring, le maintien de l'état validé est jugé selon deux critères, la tenue des critères d'acceptation de la validation initiale et l'absence de dérive significative. Si une dérive est constatée, une analyse doit être lancée : d'abord, la vérification de l'existence de la dérive, puis, une investigation (type « Troubleshooting ») déployant des outils tels qu'un arbre des causes, enfin, une évaluation des impacts par la collecte et l'analyse d'informations avant et après dérive. Une dérive non justifiée par un événement qualité débouchera, la plupart du temps, sur un ajustement du programme établi mais pourra, dans certains cas, nécessiter des analyses « ad hoc » pour identifier des nouveaux modèles.

Dès lors que le procédé et ses variabilités sont sous OPV, plusieurs éléments du Pharmaceutical Quality System (PQS) s'en trouvent facilités. En effet, certaines données supportives entrant en ligne de compte pour, par exemple, établir les APR/PQR ou justifier les Changes, sont déjà compilées et analysées en continu par l'OPV. L'implémentation de l'OPV absorbe donc une part de la charge de travail de ces processus qualité. Si l'OPV est étendue à des procédés existants, des études peuvent s'avérer nécessaires pour caractériser certaines étapes du procédé et apporter les fondements justifiant de leur robustesse ainsi que le choix d'éléments à mettre sous monitoring. À condition d'être correctement préparées, ces études permettent d'élaborer un modèle mathématique. En général, pour des raisons de coût et de faisabilité, le modèle est généré en « scale down » avec un produit « worst case ». Lors de la définition de l'étude, toutes les précautions doivent être prises pour garantir que le « scale down » soit représentatif de la taille standard et que le produit « worst case » l'est réel-

lement pour l'étape. Toutefois, l'homothétie du « scale down » ne pourra être affirmée qu'après application en conditions réelles de production.

À l'issue de l'étude, le programme OPV est mis à jour pour intégrer les nouveaux indicateurs pertinents, compte tenu des conclusions de la caractérisation. Si besoin, un monitoring spécifique sera mis en œuvre pour vérifier la transposition du modèle à l'échelle industrielle, et s'assurer que les conclusions établies sur le produit « worst case » sont applicables à l'ensemble du périmètre produit.

En conclusion, l'OPV est un suivi et une analyse dans le temps de l'état de maîtrise du procédé, et répond à l'exigence réglementaire d'acquisition de connaissances sur le produit et le procédé durant tout le cycle de vie. Lors de la vie du procédé, le programme d'OPV sera revu afin d'inclure des indicateurs illustrant de nouvelles variabilités détectées, mais aussi supprimer les indicateurs qui n'apportent plus de connaissances supplémentaires et/ou qui ne représentent plus les variabilités du procédé. Par un programme d'OPV pertinent et avec une capitalisation adaptée, la compréhension et l'amélioration continue du procédé deviennent effectives, et l'OPV induit une optimisation des processus qualité. ■

### Références / Notes

- [1] GMP Volume 4; Annex 15: Qualification and Validation - 2015.
- [2] Process Validation: General Principles and Practices, January 2011.
- [3] Dans tout l'article, OPV regroupe OPV / CPV.



Cet article est proposé par la société AKTEHOM, cabinet de conseil et d'expertise, qui accompagne les industriels de la pharmacie et des biotechnologies dans la maîtrise de leurs procédés de fabrication et dans la compréhension du produit et du procédé dans un objectif qualité permettant de garantir la sécurité du patient. AKTEHOM s'oriente depuis sa création dans l'apport de valeur ajoutée à ses clients pour leur permettre d'intégrer les évolutions techniques, réglementaires, scientifiques et humaines.

[www.aktehom.com](http://www.aktehom.com)